

16+

Традиционная, дополнительная медицина и фармакология: ценности, достижения и инновации

МОНОГРАФИЯ

Богачева Н.В., Дуянова О.П., Занина И.А., Колеватых Е.П., Коршунова О.В., Пальчик Е.А., Сафонова И.Н.

НАУЧНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАУКА

Традиционная, дополнительная медицина и
фармакология: ценности, достижения и
инновации

Монография

www.scipro.ru
Нижний Новгород, 2018

УДК 61
ББК 5
Т65

Рецензенты:

Шнюкова Татьяна Викторовна - кандидат медицинских наук, врач-кардиолог высшей категории, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Авторы:

Богачева Н.В., Дуянова О.П., Занина И.А., Колеватых Е.П., Коршунова О.В., Пальчик Е.А., Сафонова И.Н.

Традиционная, дополнительная медицина и фармакология: ценности, достижения и инновации [Электронный ресурс]: монография. – Эл. изд. - Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf: 151 с.). - Нижний Новгород: НОО "Профессиональная наука", 2018. – Режим доступа: <http://scipro.ru/conf/monographmedicine.pdf>. Сист. требования: Adobe Reader; экран 10'.

ISBN 978-5-6040739-9-5

Монография посвящена инновациям, экспериментальным и фундаментальным исследованиям в области медицины и фармакологии.

Материалы монографии будут полезны преподавателям, научным работникам, специалистам предприятий, медицинских и учреждений, а также студентам, магистрантам и аспирантам.

При верстке электронной книги использованы материалы с ресурсов: Designed by Freepik

© Авторский коллектив, 2018 г.

ISBN 978-5-6040739-9-5



© Издательство НОО Профессиональная наука,
2018 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Рациональное питание женщины в период беременности. Профилактика тяжелой преэклампсии (Дуянова О.П., Пальчик Е.А.).....	8
Глава 2. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии ожоговых инфекций у детей (Занина И.А.)	48
Глава 3. Инновационные технологии в фармации (Коршунова О.В., Сафонова И. Н.).....	85
Глава 4. Решение проблемы антибиотикорезистентности <i>H. Pylori</i> с помощью метода определения уреазной активности микроорганизма (Богачева Н.В., Колеватых Е.П.).....	105
Заключение	146
Сведения об авторах	147

Введение

Современная медицина показывает достойные результаты: люди живут дольше, процесс лечения ускоряется, медицинские учреждения снабжены современным оборудованием, а специалисты для лечения пациентов используют методы, обоснованные доказательной практикой. Доступ к медицинскому обслуживанию был и является важным аспектом политики общественного здравоохранения во многих странах. Доступ к здравоохранению базируется на: фундаментальном праве на здравоохранение, ограниченности ресурсов и государственной политике в области здравоохранения, основанной на практике. Одним из аргументов в пользу данных постулатов является предположение, что современная система здравоохранения может быть фактически неэффективной или даже опасной для здоровья пациента.

В данной монографии авторами рассмотрены ценности, достижения и инновации современной традиционной, дополнительной медицины и фармакологии.

В первой главе «[Рациональное питание женщины в период беременности. Профилактика тяжелой преэклампсии](#)» авторы подчеркивают важную роль фактора питания в течение беременности и исходе родов, особенно при беременности, осложненной преэклампсией. Преэклампсия относится к наиболее сложным и важным проблемам, научного и практического акушерства.

Во второй главе «[Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии ожоговых инфекций у детей](#)» авторами описана проблема развития осложнений во время ожоговой терапии, отмечено, что по отношению ко всем травмам ожоги составляют 3,5-4%, а в структуре летальности - 8,3% от всех травм. Внедрение инфекции и последующие инфекционные осложнения являются главными критериями ожоговой токсемии и септикотоксемии, которые обуславливают высокую летальность и инвалидизацию детей. Авторами разработаны научно-обоснованные методические подходы к оптимизации лекарственной помощи детям с термической травмой на основе результатов фармакоэкономического анализа.

Третья глава «[Инновационные технологии в фармации](#)» посвящена понятиям, классификациям и рассмотрению инноваций в фармацевтической промышленности, которые приводят к повышению качества лекарственных препаратов и понижению затрат. Инновационный путь обеспечивает

долговременный устойчивый рост эффективности развития фармацевтической промышленности. Для наилучшего понимания сущности инновационных препаратов авторами рассмотрены такие понятия как референтный лекарственный препарат, оригинальный, воспроизведенный препарат, также приведена классификация лекарственных препаратов по степени инновационности. Поддерживающие или улучшающие фармацевтические продуктовые инновации, указывают авторы, способствуют росту конкуренции, что способствует снижению цен и благоприятно для потребителей и общества в целом. Широкое распространение нового терапевтического класса препаратов проявляет его недостатки, и фармацевтические фирмы получают информацию для совершенствования класса, достигая более эффективного, безопасного и избирательного действия.

В четвертой главе «Решение проблемы антибиотикорезистентности *H. Pylori* с помощью метода определения уреазной активности микроорганизма» авторы рассмотрели причины развития антибиотикорезистентности. Результатами экспериментального исследования авторов явилось определение антибиотикоустойчивости штаммов *H. pylori* к препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии. На основании анализа научных данных для исследования антибиотикочувствительности микроорганизмов были выбраны антибактериальные препараты, наиболее часто используемые в схемах эрадикационной терапии хеликобактериозов: кларитромицин, амоксициллин, доксициклин, метронидазол, ципрофлоксацин, фуразолидон. Методом двукратных разведений антибиотиков в планшетах с использованием уреазного теста была оценена МПК препаратов в отношении *H. pylori*. Авторами был построен график зависимости оптической плотности культур в лунках планшета от концентрации антибиотика в них по результатам спектрофотометрии увеличивает точность определения МПК. Полученные результаты по определению антибиотикоустойчивости штаммов *H. pylori*, а именно – высокий процент резистентности микроорганизма к мет-ронидазолу и оксациллину, подтверждают остроту проблемы эффективности эрадикационной терапии.

Авторский коллектив:

Дуянова О.П., Пальчик Е.А. (Глава 1. Рациональное питание женщины в период беременности. Профилактика тяжелой преэклампсии)

Занина И.А. (Глава 2. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии ожоговых инфекций у детей)

Коршунова О.В., Сафонова И. Н. (Глава 3. Инновационные технологии в фармации)

Богачева Н.В., Колеватых Е.П. (Глава 4. Решение проблемы антибиотикорезистентности *H. Pylori* с помощью метода определения уреазной активности микроорганизма)

Глава 1. Рациональное питание женщины в период беременности. Профилактика тяжелой преэклампсии. (Дуянова О.П., Пальчик Е.А.)

Организм будущего ребенка строится из материалов, которые поставляются ему из организма матери, поэтому образ жизни беременной женщины, ее питание, отсутствие или наличие вредных привычек, закладывают основу здоровья будущего ребенка. Согласно многочисленным исследованиям, несбалансированное или недостаточное питание женщины в период, предшествующий беременности и во время самой беременности, оказывает существенное влияние на состояние здоровья будущего ребенка и может быть сопоставимо с влиянием генетических факторов и активных химических или инфекционных воздействий¹. Во время беременности, в период активного роста и развития плода, питание беременной должно покрывать повышенные потребности во всех пищевых веществах. Благополучное течение и исход беременности зависят от состояния здоровья обоих родителей, и в период планирования беременности супругам необходимо: компенсировать исходную недостаточность питания; нормализовать соотношение массы и длины тела (женщинам); ликвидировать проявления парциальных нарушений питания; соблюдать энергетическую адекватность и сбалансированность пищи.

Нарушение микронутритивного статуса во время беременности приводит к нарушению внутриутробного развития плода, преждевременным родам, рождению маловесных детей, а также наиболее частому возникновению алиментарнозависимых состояний у детей первого года жизни. Сбалансированное питание на этапе планирования беременности и периода гестации обеспечивает благополучное ее течение и развитие плода. Поэтому одним из важных этапов наблюдения в период беременности является анализ и составление рациона питания женщины. Во время беременности потребности организма женщины возрастают в энергии, белках, витаминах, микронутриентах, эти потребности индивидуальны для каждой женщины и зависят от следующих факторов: физиологических особенностей женского организма (рост, вес, возраст, двигательная активность) и патологических факторов (наличия сопутствующих хронических заболеваний; осложнений

¹ Воронцов И.М. Питание женщины и будущий ребенок // Мир медицины. - 1998. - № 1-2. - С. 31-34.

течения беременности (ранних токсикозов, преэклампсии); оперативных вмешательств.

Прибавка веса за беременность 11-13 кг является оптимальной для лучшего течения беременности, меньшего риска для новорожденных, их последующего развития. Для субтильных женщин рекомендован общий прирост массы на 12,5 кг за время беременности, для полных - 10,5 кг, для женщин с нормальным весом - 11,5 кг (таблица 1.1). Набранные килограммы во время беременности распределяются следующим образом: 3-4 кг – рост плода; 0,7 кг – плацента; 0,9 кг – увеличение размера и массы матки; 0,9-1,3 кг – увеличение объема молочных желез; 2,7-3,6 кг – жировые отложения; 0,9-1,3 кг – увеличение объема жидкости; 0,9 кг – околоплодная жидкость.

Таблица 1.1

Желаемые прибавки веса с учетом массы тела в период, предшествующий беременности

Исходные уровни ИМТ	Рекомендуемая прибавка массы в течение всей беременности	Рекомендуемая прибавка массы за неделю 2-3 триместра
ИМТ до 19,8 (один плод)	12,5-18,0 кг	около 0,40 кг
ИМТ 19,8-26,0 (один плод)	11,5-16,0 кг	около 0,35 кг
ИМТ 19,8-26,0 (двойня)	16,0-20,5 кг	около 0,5 кг
ИМТ 26,0-29,0 (один плод)	7,0-11,5 кг	около 0,25 кг
ИМТ выше 29,0 (один плод)	не менее 6,0 кг	не менее 0,15 кг

Дефицит микронутриентов в питании беременной и кормящей женщины служит одной из важных причин возникновения алиментарнозависимых состояний у будущего ребенка, к числу которых могут быть отнесены: у детей раннего возраста - железодефицитная анемия (распространенность, которой в настоящее время достигает 30-40% от общего числа детей второго полугодия жизни), пищевая аллергия (у 20-30% детей первого полугодия жизни), рахит (распространенность которого достигает 50-60% у детей первого года жизни), гипотрофия (у 5-10% детей); у детей дошкольного и школьного возраста - высокая частота заболеваний желудочно-кишечного тракта, анемия, болезни обмена (в первую очередь сахарный диабет, ожирение), распространенность которых увеличилась за последние годы².

² Анчева И.А. Функциональное питание при беременности // Вопросы питания. - 2016. - Т. 85. - №4. - С. 22-28

Полноценное питание определяется следующими показателями: энергетическая ценность пищи; сбалансированность рациона по белкам, углеводам, жирам; обеспеченность витаминами, микроэлементами, минералами³. Энергетическая ценность рациона беременной женщины различна в зависимости от срока беременности. В первом триместре беременности для поддержания оптимального уровня прироста массы растущего организма необходимо увеличение калорийности рациона на 100 ккал в сутки, во втором и третьем триместрах беременности целесообразно повышение калорийности рациона на 300 ккал в сутки. Не рекомендуется превышение удельного веса белковых продуктов в рационе выше 20% от энергетической ценности пищи. Считается обоснованным, чтобы 55% энергетической ценности пищи приходилось на долю углеводов, 15% - на белок и 30% - на жиры.

Белок необходим для роста и развития плода, матки, плаценты, молочных желез, увеличения объема циркулирующей крови и амниотической жидкости. В первом триместре беременности рекомендуется увеличить потребление белка на 5 г/сутки, во втором - на 20 г/сутки и на 24 г/сутки - в третьем триместре. Превышение доли белка свыше 15% от общей энергетической ценности нецелесообразно, так как сказывается на состоянии здоровья ребенка, в частности, при повышенном содержании белка в рационе матери выше процент детей, родившихся с малой массой тела.

Жиры в рационе беременной и кормящей женщины должны быть представлены преимущественно легкоусвояемыми растительными маслами, богатыми полиненасыщенными жирными кислотами и витамином Е. Достаточное содержание жирового компонента в питании женщины с оптимальным соотношением омега-3 и омега-6 кислот способствует нормальному развитию структур головного мозга и зрительного анализатора плода и ребенка в раннем возрасте. Необходимо ограничить использование тугоплавких животных жиров (бараний, свиной, говяжий). Количество сливочного масла не должно превышать 25-30 г, а общее количество жира - 85-90 г/сутки.

Средняя суточная потребность в углеводах составляет 350 г. Беременным и кормящим женщинам следует употреблять углеводы, содержащие растительную клетчатку (хлеб из муки грубого помола, отруби, крупы - гречневая, рисовая, овсяная, овощи, фрукты). Достаточное употребление

³ Хашукоева А.З., Дугиева М.З., Ильина И.Ю., Кузнецова О.В., Бурденко М.В., Сухова Т.Н., Урманова Е.Н. Витаминно-минеральные комплексы: подготовка к беременности, течение беременности, влияние на плод // Акуш. и гин. - 2016. - №9. - С. 126-131.

овощей и фруктов способствует устранению запоров, возникающих при беременности.

Для нормального процесса жизнеобеспечения человека необходимы витамины, не имеющие питательной ценности, однако принимающих активное участие в поддержании основных физиологических функций. К настоящему времени известно и изучено около 30 витаминов, 13 из них являются незаменимыми для организма человека. Часть витаминов синтезируется в организме, однако часть из них в организме не вырабатывается, а поэтому должны поступать извне. Выделяют водорастворимые и жирорастворимые витамины (таблица 1.2).

Таблица 1.2.

Водо- и жирорастворимые витамины

Водорастворимые витамины	Жирорастворимые витамины
Витамин В ₁ (тиамин)	Витамин А (ретинол)
Витамин В ₂ (рибофлавин)	Витамин D (кальциферол)
Витамин РР (ниацин, никотинамид)	Витамин Е (токоферол)
Витамин В ₆ (пиридоксин)	Витамин К (филлохинон)
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	
Витамин В ₉ (фолиевая кислота)	
Витамин С (аскорбиновая кислота)	
Витамин Н (биотин)	

Жирорастворимые витамины, поступая в организм, откладываются в органах-депо, запас водорастворимых витаминов необходимо пополнять ежедневно, так как в физиологических средах они быстро разрушаются.

Потребность в витаминах у женщин возрастает во время беременности и лактации в 1,5 раза⁴. Повышенная потребность в микронутриентах в эти периоды обусловлена интенсивной работой эндокринных органов женского организма, обмена веществ, а также передачей части из них плоду, потерями вовремя родов с плацентой и амниотической жидкостью, а во

⁴ Коровина Н.А., Подолкова Н.М., Захарова И.Н. Особенности питания беременных и женщин в период лактации. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», - 2008. - 64 с.

время лактации - с молоком⁵. Дефицит некоторых витаминов в организме беременной женщины является фактором риска развития врожденных пороков у плода, преждевременных родов, рождения детей с малой массой тела, возникновения алиментарно-зависимых состояний у детей раннего возраста⁶. В таблице 1.3 представлены возможные осложнения беременности вследствие микронутриентной недостаточности.

Таблица 1.3

Осложнения беременности вследствие микронутриентной недостаточности

Младенец	Мать
<ul style="list-style-type: none">• Фетальные потери: самопроизвольные выкидыши, мертворождение• Низкий вес при рождении (<2500 г): задержка внутриутробного развития, преждевременные роды• Задержка нервно-психического развития• Врожденные пороки развития	<ul style="list-style-type: none">• Материнская смертность• Кровотечение в родах• Анемия• Осложненные роды• Инфекционные осложнения• Артериальные гипертензии

Коррекция с помощью диеты и назначение витаминных комплексов – основные направления профилактики и лечения витаминдефицитных состояний и гиповитаминозов. Согласно мнению части специалистов, хорошо сбалансированный ежедневный рацион беременной женщины содержит достаточное количество витаминов, микроэлементов, и в этом случае не требуется дополнительного назначения мультивитаминных препаратов. Однако по европейским данным, витаминная недостаточность составляет 20-30% даже при самом сбалансированном и разнообразном рационе питания⁷. Влияние на развивающийся плод недостатка или избытка витаминов представлено в таблице 1.4.

⁵Макаров И.О., Боровкова Е.И. Питание женщины во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10. - №4. - С. 90-94.

⁶Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А., Марченко Т.К. Информационное письмо. Питание и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей. - Москва, - 2000. - 16 с.

⁷ Ютанов С.И., Овсянникова О.Б., Воробьева В.А., Тумакова Н.Б., Азова Е.А., Нештакова Н.Л. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного // Учебное пособие. - Нижний Новгород, - 1997. - 37 с.

Таблица 1.4

Влияние на плод недостатка и избытка витаминов

Витамины	Гиповитаминоз	Гипервитаминоз
Водорастворимые:		
С	Прерывание беременности	Прерывание беременности
В ₂	Деформация конечностей, расщепление твердого неба, гидронефроз, гидроцефалия, пороки сердца	
В ₆	Токсикозы беременных, нефропатия, анемия, аллергия, гликозурия, маловодие у матери со вторичным влиянием этих состояний на плод	
В ₉ (фолиевая кислота)	Микрофтальмия	
РР (никотиновая кислота)	Катаракта	Эмбриотоксичность, тератогенное действие
В ₁₂		Аллергические реакции, повышение свертываемости крови
Жирорастворимые:		
А	Пороки развития органов зрения, мочеполовой системы, гибель плода	Пороки развития ЦНС (энцефалия), аурикуло-окуло-verteбральная дисплазия (синдром Гольденхара), расщепление твердого неба
Е		Эмбриотоксичность в постимплантационный период
D	Рахит	Мембранотоксическое действие, кальциноз слуховой мембраны (глухота), нефрокальциноз, поражение роговицы глаза, сосудов

Фолиевая кислота относится к витаминам группы В. Установлено, что 90% дефектов развития нервной трубки связано с дефицитом фолиевой кислоты на ранних сроках беременности. Данный витамин содержится в капусте брокколи, листовом шпинате, зеленом перце, апельсинах, грейпфрутах, сое и т.д. Так как фолиевая кислота относится к водорастворимым витаминам, она не накапливается в организме, поэтому ее дефицит должен ежедневно восполняться. Ежедневно женщина должна принимать пищевые добавки с 400 мкг фолиевой кислоты перед наступлением беременности и до 12 недель гестации, что приводит к снижению риска возникновения пороков нервной трубки (spina bifida, анэнцефалия). Общая суточная доза фолиевой кислоты допустима до 4 мг.

Дополнительный прием витамина D во время беременности снижает риск развития гипокальциемических состояний у новорожденных и встречаемость дефектов зубной эмали у детей.

Витамин А участвует в формировании скелета, обеспечивает нормальное существование клеток эпителия кожи и слизистых оболочек глаз, дыхательных, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта. Активно обсуждается способность повышенных доз витамина А вызывать полидактилию у детей, рожденных от женщин, принимавших ретиноевую кислоту во время беременности. Более того, повышенные дозы витамина А при длительном употреблении могут привести к развитию острого или хронического гипervитаминоза, жировой дистрофии, фиброза печени и гиперкальциемии. Поэтому очень важно внимательно относиться к дозировке витамина А в комплексах для беременных, она не должна превышать рекомендуемую норму потребления витамина А 700 мкг ретинола. Учитывая риск развития вышеперечисленных состояний, целесообразно использовать в качестве источника ретинола его предшественника - бета-каротин. Принципиальным преимуществом бета-каротина является его способность накапливаться в депо, превращаясь под воздействием ферментов в печени и кишечнике в витамин А лишь в определенных количествах, необходимых организму на каждом этапе его функционирования. При этом бета-каротин не обладает токсическим действием, характерным при избытке или передозировке витамина А, в то же время является одним из самых активных антиоксидантов.

Микроэлементы - это группа химических элементов, которые содержатся в организме человека и животных в очень малых количествах, в пределах 10^{-3} - 10^{-12} %. Макроэлементы - это группа химических элементов, которые содержатся в организме человека и животных в малых количествах, но более 0,001%. Из 92 встречающихся элементов в природе 81

обнаружен в организме человека, причем 15 из них являются эссенциальными (Fe, I, Cu, Zn, Co, Se, Mn, Cr, Ni, V, Mo, F, Li, Si, As). Микроэлементы играют важную роль в организме человека: входят в состав рецепторного аппарата клетки, влияют на активность ферментов, гормонов, участвуют в синтезе гормонов, входят в состав белков-переносчиков, оказывают антиоксидантный эффект, влияют на процесс хемотаксиса, фагоцитоза и т.д. Патологические процессы, вызванные дефицитом или избытком, или дисбалансом макро- и микроэлементов, называют микроэлементозом. Дефицит микроэлементов в организме будущей матери лежит в основе врожденного микроэлементоза ребенка. Так дефицит Zn, Cu, Mn, Fe, I, Se в организме беременной женщины является причиной недостаточности Т- и В-клеточного ответа у плода. Избыточное поступление этих элементов во время беременности в организм женщины вызывает развитие постнатального иммунодефицита. В работе Г.И. Кислюк (1992) по изучению транспорта макро- и микроэлементов в системе мать-плод-новорожденный было показано⁸:

1. при невынашивании беременности отмечается дефицит эссенциальных микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Mn) и накопление токсичных - Cd и Pb, а также дисбаланс электролитов K и Na в сторону накопления натрия;

2. при преэклампсии на первое место выступает нарушение барьерной и транспортной функции плаценты, накопление микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Mn, Ca, K) в ткани плаценты при выраженном их дефиците в пуповинной крови;

3. нарушение обмена кальция и марганца в фетоплацентарной системе при преэклампсии способствует нарушению процессов оксификации в костной системе плода, что ведет к снижению темпов внутриутробного роста, развитию гипотрофии плода и отставанию детей в физическом развитии в течение первого года жизни;

4. у детей с перинатальным поражением ЦНС было отмечено глубокое нарушение всех видов обмена - дисбаланс электролитов, дефицит железа, цинка, накопление Cu, Mg, Cd, Pb. Все выявленные изменения способствуют снижению интенсивности окислительно-восстановительных процессов в тканях плода, усиливают влияние гипоксии на ткани головного мозга, что способствует развитию перинатальной энцефалопатии.

⁸Кислюк Г. И. Транспорт макро- и микроэлементов в системе мать-плод-новорожденный при различном течении беременности // Автореферат диссертации на соискание научной степени канд. мед. наук. - М., 1992. - 23 с.

Кальций - макроэлемент, играющий важную роль в функционировании костной и мышечной ткани, миокарда, нервной системы, кожи. Суточная потребность в кальции для небеременных и нелактующих женщин составляет 800 мг/день. Эта рекомендация увеличивается на 400-500 мг/день для беременных и лактирующих женщин, что составляет 1200-1300 мг/день. Перечень пищевых продуктов с высоким содержанием кальция приведен в таблице 1.5.

Таблица 1.5

Перечень продуктов с высоким содержанием кальция

Название продукта	Содержание кальция, мг/100 г
Сухие сливки	1290
Сыры	600-1040
Сухое молоко	920
Сухая сыворотка молока	890
Сезам (семена)	785
Соя, бобы	257
Орехи	30-250
Петрушка	245
Зеленая капуста	210
Кефир, йогурт, сливки	110-120
Шпинат	125
Рыба	30-90
Творог	80
Фасоль	105
Финики	160
Хлеб с отрубями	60

Магний способствует этот элемент усвоению кальция и витаминов группы В, улучшает метаболизм. Магний во время беременности – жизненно необходимый элемент. Помимо стабильной работы клеток и обменных

процессов, этот макроэлемент обеспечивает: нормальную работу нервной системы (понижает гипервозбудимость); стабильный тонус сосудов и предупреждает проблемы, связанные с повышением артериального давления; восстановительный процесс нуклеиновых кислот; иммунную защиту; расслабление мышечных тканей; нормальный сон. Во время беременности потребность в магнии увеличивается в 1,5-2 раза, составляя у беременных – 400-500 мг; во время лактации – 500 мг. Норма магния при беременности – 0,8-1 ммоль/л (у небеременных женщин этот показатель – 0,66-0,99 ммоль/л). Если эта величина падает, то возникают такие нарушения, как: судороги; депрессия; отеки; головокружения, головные боли; боли в поясничном отделе; аритмия, неприятные ощущения в области сердца; нервные тики и подергивания; раздражительность и нервозность; повышенный тонус матки; гипертония и гипотония; снижение температуры, постоянная зябкость; ломкость ногтей; растяжки; выпадение волос; спазмы матки, кишечника, бронхов, сфинктера, желчного пузыря; слабость мышц, тремор; преэклампсия и эклампсия; преждевременные роды. Перечень пищевых продуктов с высоким содержанием кальция приведен в таблице 1.6.

Таблица 1.6

Перечень продуктов с высоким содержанием магния

Название продукта	Содержание магния, мг/100 г
Крупа гречневая (ядрица)	200 мг
Крупа ячневая	50 мг
Макароны из муки 1 сорта	45 мг
Соя (зерно)	226 мг
Абрикос	8 мг
Апельсин	13 мг
Яблоки	9 мг
Капуста белокочанная	16 мг
Огурец	14 мг
Помидор (томат)	20 мг
Укроп (зелень)	70 мг
Чернослив	102 мг
Вобла	25 мг

Название продукта	Содержание магния, мг/100 г
Горбуша	30 мг
Икра красная зернистая	129 мг
Кальмар	90 мг
Мясо (баранина)	20 мг
Мясо (говядина)	22 мг
Мясо (индейка)	19 мг
Мясо (кролик)	25 мг
Мясо (куриное)	18 мг
Мясо (свинина мясная)	24 мг
Мясо (цыплята бройлеры)	19 мг

Железо относится к группе эссенциальных микроэлементов. Основная функция железа в организме - перенос кислорода и участие в окислительно-восстановительных процессах (с помощью 72 железосодержащих ферментов). Дефицит железа в организме беременной женщины неблагоприятно сказывается на развитии плода. Доказано, что дети раннего возраста, матери которых страдали анемией во время беременности, имеют отрицательный баланс микроэлемента в раннем возрасте, что ведет к нарушению функций крови, нервной, иммунной системы и системы адаптации. Поступление железа в организм беременной и кормящей женщины составляет 33-38 мг/день. Наиболее эффективно железо усваивается из продуктов, где оно содержится в виде гема (мясные продукты). Необходимо отметить, что продукты из мяса, печени, рыбы в свою очередь увеличивают всасывание железа из овощей и фруктов при одновременном их применении (таблица 1.7).

Таблица 1.7

Продукты с высоким содержанием железа

Название продуктов	Железо, мг/100 г
Тимьян	22
Бобы	10-20
Пивные дрожжи	17
Мясо (индюк)	8,0
Мясо (говядина)	9,0
Соя	8,6
Рыба	2,4
Курица, яйцо	2,0

Дефицит селена в рационе питания сопровождается снижением иммунитета, склонностью к воспалительным заболеваниям, снижению репродуктивной функции, замедлению созревания сурфактантной системы легких плода. Выявлена зависимость между частотой онкологических заболеваний и дефицитом селена в рационе питания. Дефицит селена выявляется у людей с патологией сердечно-сосудистой системы (ИБС, атеросклероз, инфаркты). Отмечена взаимосвязь между дефицитом селена и частотой внезапной «колыбельной» смерти у детей. Вероятность мужского бесплодия возрастает при дефиците селена, т.к. при этом снижается защитная роль селена по отношению к сперматозоидам, что сказывается на их подвижности. Селен является высокоэффективным антиоксидантом. Ежедневная потребность в селене для беременных и кормящих женщин составляет 65-100 мкг/день (таблица 1.8).

Таблица 1.8

Продукты с высоким содержанием селена

Название продуктов	Селен, мг/100 г
Кокос	0,81
Фисташки	0,45
Свиное сало, чеснок	0,2-0,4
Морская рыба	0,02-0,2
Пшеничные отруби, белые грибы	0,11
Яйца	0,07-0,10
Соя, чечевица	0,06
Печень	0,04-0,06
Рис неочищенный	0,01-0,07
Курица	0,014-0,022
Говядина	0,010-0,35

Дефицит цинка характеризуется следующими симптомами: снижение аппетита, аллергические заболевания, дерматиты, дефицит веса, выпадение волос, снижение остроты зрения, частые простудные заболевания. На фоне дефицита цинка у мальчиков развивается задержка полового развития, в более старшем возрасте - бесплодие. Замечена предрасположенность к алкоголизму у детей и подростков при дефиците цинка. Предполагается тератогенное влияние дефицита цинка. Рекомендуемое ежедневное потребление цинка для беременных и кормящих женщин в России составляет 20-25 мг/день (таблица 1.9).

Таблица 1.9

Продукты с высоким содержанием цинка

Название продуктов	Цинк, мг/100 г
Устрицы	100-400
Дрожжи пивные	8-30
Пшеничные зародыши	13-30
Черника, семя тыквы	10
Грибы	4-10
Овсяные хлопья	4,5-7,6
Лук	1,4-8,5
Чечевица	50
Соя, сыр	4,9
Пшеница, сухие сливки	4,1
Зеленый горошек, какао	3-5
Крабы, мясо	2-3
Желток	2,5-4,0
Рыба	1,0

Йод - необходимый микроэлемент для человека. Суточная потребность в йоде во время беременности и лактации составляет 200 мкг/день. Йоддефицитные состояния приводят к снижению фертильности, мертворождению, врожденным аномалиям развития, повышению перинатальной смертности, кретинизму, развитию зоба, задержке психического развития ребенка. Особенно чувствительны к дефициту йода беременные женщины и дети раннего возраста. Дефицит микроэлемента в течение беременности приводит к развитию гипотиреоза плода и необратимым нейропсихическим нарушениям у новорожденных. Йоддефицит - это природный феномен, но его можно скорректировать, добавляя йодид калия в поваренную соль, питьевую воду, продукты. Потребность в йоде у беременных и лактирующих женщин значительно превышает таковую у других лиц, в связи с чем пищевая коррекция недостаточна. Методом йодной профилактики у беременных

и кормящих женщин является ежедневный прием до 200 мкг йода в виде витаминно-минеральных комплексов, содержащих йодид калия.

Марганец играет важную роль в метаболизме клетки, входит в состав многих клеточных ферментов, является компонентом супероксиддисмутазы. Дефицит марганца способствует развитию инсулиннезависимого сахарного диабета у детей и взрослых, нарушению роста волос и ногтей, повышенной судорожной готовности, дерматитам, остеопорозу, нарушению формированию хрящевой ткани. Женское бесплодие коррелирует с глубоким дефицитом марганца. Ежедневный рацион должен содержать от 2-9 мг/день марганца (таблица 1.10).

Таблица 1.10

Продукты с высоким содержанием марганца

Название продуктов	Марганец, мг/100 г
Мука пшеничная	2,7
Гречневая крупа	1,5
Фасоль	1,4
Горох	1,3
Свекла	0,65
Малина	0,9
Смородина	0,3

В первую половину беременности (с 1 по 5 месяц) потребности организма беременной женщины существенно не отличаются от ее питания до зачатия плода. В этот период происходит закладка всех систем ребенка и основное внимание стоит сосредоточить на качестве пищи. Питание беременной женщины должно быть разнообразным и полноценным. Ежедневно беременная женщина в этот период должна получать: 60 - 90 г/сутки белка; 50 - 70 г/сутки жиров; 325 - 450 г/сутки углеводов. Общая энергетическая ценность рациона составляет 2200 - 2700 ккал. В рацион питания должны входить следующие продукты: мясо или рыба - 120-150 г/сутки; молоко или кефир - 200 г/сутки; творог - 50 г, хлеб - 200 г; овощи - 500 г; фрукты и ягоды - 200-500 г.

Во вторую половину беременности (с 6 по 9 месяц) в связи с активным ростом плода, началом функционирования его органов (почек, кишечника, печени, нервной системы) возрастают потребности организма беременной женщины в питательных веществах, поступающих с пищей. Так, суточная потребность в белках возрастает до 80-100 г/сутки, энергетическая ценность суточного рациона увеличивается до 2300-2800 ккал. Во второй половине беременности повышается потребность в кальции, витамине D, железе, магнии, цинке и других микроэлементах. Расширение диеты должно быть расширено за счет увеличения в рационе питания беременной женщины мяса или рыбы до 180-220 г/сутки, творога - до 150 г/сутки, молока или кефира - до 500 мл/сутки. К 32 неделе, как правило, физическая активность будущей мамы снижается (женщина уходит в дородовой отпуск), следовательно, и калорийность рациона целесообразно уменьшить. Снижение энергетической ценности меню следует проводить за счет легкоусвояемых углеводов (кондитерские изделия, варенье), но ни в коем случае не за счет белка.

При ранних токсикозах (тошнота, рвота) необходимо изменить рацион питания как по объему, так и по составу продуктов. Режим питания должен быть дробным, 5-6 раз в день, небольшими порциями с учетом переносимости продуктов питания. Ежедневно беременная женщина должна получать: мясо отварное (говядина, курица) - 80-100 г; творог - 50-100 г; яйцо - 1 шт; кефир или молоко - 200 г; хлеб - 100 г; картофель - 200 г; фруктовый сок - 200 г. Важным является адекватное восполнение жидкости и минеральных солей при рвоте беременных. В этом случае беременная женщина должна принимать ежедневно не менее двух литров жидкости. Необходимо назначить поливитаминные препараты для беременных («АЛФАВИТ Мамино здоровье», «Гендевит», «Прегнавит», «Витрум Пренатал», «Элевит Пронаталь» и др.).

При развитии осложнений второй половины беременности (отеки, повышение артериального давления, преэклампсия) целесообразно ограничить прием жидкости, солей в рационе питания, уменьшить потребление белков до 50-60 г/сутки, жиров до 40-60 г/сутки и углеводов до 200-300 г/сутки. Рекомендуются разгрузочные дни с исключением мясных блюд 2-3 раза в неделю с приемом специализированных смесей (Думил Мама Плюс, Энфа-Мама и др.).

Потребности организма женщины в основных нутриентах в зависимости от периода и особенностей течения беременности (на 1 кг массы тела/сутки) представлены в таблице 1.11.

Таблица 1.11

Потребности организма женщины в основных нутриентах

Периоды и особенности течения беременности	БЕЛКИ (г/кг/сутки)	ЖИРЫ (г/кг/сутки)	УГЛЕВОДЫ (г/кг/сут)
С 1 по 5 месяцы беременности	1,25	1	6,5
С 6 по 9 месяцы беременности	1,25	1	6,5
Ожирение	1,1	0,8	4
Гипотрофия	1,8	1,5	6,5
Патологическая прибавка в весе (>300 350 г/нед.)	1,5	0,8	5,5
Отеки, преэклампсия	1	0,8	4
Эклампсия	0,7	0,5	4
После родов период лактации	1,8	1,5	6

В последние годы все большее значение приобретает профилактическая направленность исследований. Разрабатываются новые методы профилактики преэклампсии, влияющие на её патогенетические звенья, что позволяет уменьшить число тяжелых форм. Преэклампсия является одной из актуальных проблем современного акушерства. Частота этого осложнения достигает 17,0-22,3% к числу родов⁹. По данным ВОЗ преэклампсия является основной причиной материнской и перинатальной смертности¹⁰. В клиническом течении преэклампсии преобладают симптомы экстрагенитального заболевания, и лечение часто не эффективно. Основными патогенетическими механизмами развития преэклампсии является генерализованный спазм сосудов артериального русла, гиповолемия, нарушение реологических свойств крови¹¹. Получены убедительные данные о нарушении

⁹Вишнякова П.А., Тарасова Н.В., Володина М.А., Марей М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в плаценте при преэклампсии // Акуш. и гин. - 2016. - №12. - С. 53-57.

¹⁰Кустаров В.Н., Линде В.А. Гестоз. - СПб., - 2000. - 164 с.

¹¹Аккер Л.В., Варшавский Б.Я., Ельчанинова С.А. и др. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом // Акуш. и гинеко. - 2000. - № 4. - С. 14-20.

равновесия процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы при преэклампсии¹².

Немаловажное значение в профилактике преэклампсии имеет диетотерапия. Современным способом профилактики преэклампсии является использование пищевых добавок. Использование препарата эйконол приводит к увеличению полиненасыщенных жирных кислот в крови женщин с преэклампсией, антиоксидантной активности крови, снижению интенсивности перекисного окисления липидов¹³. В комплексе профилактических мероприятий при риске развития преэклампсии эффективен хофитол (очищенный экстракт из сока свежих листьев артишока), обладающий гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами¹⁴. Лечебный напиток эколакт, изготавливаемый из моркови, белокочанной капусты и столовой свеклы содержит аминокислотный, ферментный, витаминный и углеводный состав и обладает антиоксидантными свойствами¹⁵.

Изучение состояния фактического питания беременных женщин с преэклампсией показало нерациональность и несбалансированность питания. Выявлено снижение содержания в рационе основных градиентов - белков, жиров и углеводов по сравнению с действующими нормами. Однако, это снижение не превышало 33% от рекомендуемого, что по современным представлениям, рассматривается как достоверное указание на дефицит того или иного градиента¹⁶.

Одним из подходов в изучении питания беременных женщин явилось определение в крови у них содержания короткоживущих белков - трансферрина, церулоплазмينا, преальбумина¹⁷. Умеренная преэклампсия не сопровождается резким ухудшением обеспеченности белком по сравнению с нормально протекающей беременностью, но при этом четко прослеживается тенденция к снижению короткоживущих белков при преэклампсии. Проведенное исследование показало, что питание беременных женщин с

¹²Madazli R., Benian A., Gumustas K. et al. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 1999. - Vol. 85. - P. 205-208.

¹³ Шилина Н.М., Коновалова Л.С., Котеров А.Н. и др. Динамика уровня малонового диальдегида, трансферрина и антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с нормальной беременностью и беременностью, осложненной токсикозом: влияние эйконола // Вопросы медицинской химии. - 1999. - Вып. 5. - Т. 45. - С. 398-406.

¹⁴ Мурашко Л.Е., Бурлев В.А., Клименченко Н.М. Применение «Хофитола» в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при гестозах // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: Сб. науч. тр. М., - 1998. - С. 155-156.

¹⁵ Мурашко Л.Е., Иванова О.Л., Сокур Т.Н. Антиоксидантная терапия у беременных женщин с гестозом // Сборник научных трудов «Проблемы беременности высокого риска». М., 1999. С. 83-85.

¹⁶ Siega-Riz A.M., Bodnar L.M., Savitz D.A. What are pregnant women eating? Nutrient and food group differences by race // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2002. - Vol. 186. - № 3. - P. 480-487.

¹⁷ Иванова О.Л. W-3 полиненасыщенные жирные кислоты в комплексной терапии гестоза: автореф. дис.- канд. мед. наук. М., 1998. - 27 с.

преэклампсией является недостаточно сбалансированным.

Во всем мире в качестве восполнения дефицита белка, устранения его качественной неполноценности и улучшения пищевой ценности продуктов питания, используются новые источники белка. Наиболее перспективными являются соевые белки¹⁸. Соя – уникальное растение, в котором содержание белка доходит до 37-40%. В последние десятилетия стремительно развивается промышленное производство соевых пищевых продуктов. Из сои готовят самые разнообразные высокопитательные продукты: масло; сырки; простоквашу; кефир; соевый напиток; коктейли; текстурированные белки (соевое мясо); кондитерские изделия; соевое молоко и другие¹⁹.

Состав соевого молока: протеины - 9,5%; жиры - 5,75%; углеводы - 3,5%; минеральные вещества - 0,625%; витамины группы В; аминокислоты; железо; магний. В одном килограмме соевого молока содержится 426 калорий. Состав сыра тофу: протеины - 14%; жиры - 8,7%; углеводы - 2,8%; минеральные вещества - 0,38%.

Белок сои хорошо сбалансирован по аминокислотному составу, содержит полный набор необходимых для организма человека аминокислот: аргинина 10,3-11,3%; аланина 4,6-5,2%; аспарагиновой кислоты 4,7-6,2%; валина 4,3-8,0%; гистидина 1,8-3,5%; глютаминовой кислоты 14,8-18,1%; лейцина+изолейцина 13,6-14,4%; лизина 5,5-6,4%; метионина 1,1-1,7%; пролина 4,0%; тирозина 4,0%; треонина 3,6-4,5%; триптофана 1,7-1,8%; фенилаланина – 4,5-6,2%; цистина - 1,2%. Белки сои легко усваиваются, по биологической ценности приближаются к белкам мяса и молока²⁰. Особую ценность в лечебном отношении приобретает легкая усвояемость высокоценного сбалансированного по аминокислотному составу бесхолестеринового белка. Свойства продуктов переработки сои к нежному структурированию с образованием гелей и стойких эмульсий, способны обеспечивать максимально щадящий режим для слизистой желудка и кишечника, а также для нормализации микрофлоры кишечника.

Соя богата маслом, минеральными солями и содержит 26% углеводов, 20% масла, 4% минеральных солей, 2% фосфолипидов, достаточное количество водо- и жирорастворимых витаминов²¹. Соя – хороший источник

¹⁸Yamamoto S., Komatsu T., Yamamoto T. et al. Long life of Japanese and soybean // VIII Russia-Japan International Medical Symposium. - Blagoveshchensk, - 2000. – P.400-401.

¹⁹ Подобедов А.В. Использование соевых бобов в лечебных и профилактических целях // Аграрная наука. - 1999. - № 2. - С. 9-11.

²⁰ Бородин Е.А., Аксенова Т.В., Анищенко Н.И. Пищевые продукты из сои. Новая роль // Вестник ДВО РАН. - 2000. - № 3. - С. 72-85.

²¹ Адамень Ф.Ф., Письменов В.Н. Использование сои в народном хозяйстве. Симферополь: Таврида,

фосфата и лецитина. Благодаря низкому содержанию углеводов, ее продукты полезны при сахарном диабете, ожирении²². В семенной коже сои локализуется от 34 до 37% всего содержащего в семени кальция. Семена сои содержат фосфор, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды.

Соя – один из лучших источников витамина Е (600 мг/кг), витамина К, пантеновой кислоты – 12 мг/кг, биотина – 0,6 мг/кг, пиридоксина – 6,4 мг/кг, фолиевой кислоты – 2,3 мг/кг, витамина РР-30 мг/кг, витамина С от 2,2 до 20 мг/кг, никотиновой кислоты – 2,5, тиамин 0,3, рибофлавин 0,3. Витамин В₁ в семенах сои в 3 раза больше, чем в сухом коровьем молоке, В₂ – в 6 раз больше, чем в пшенице, ячмене, овсе, гречихе, в 3 раза больше, чем в кукурузе. Соевые продукты богаты минералами – калий, кальций, фосфор, магний, натрий, сера, железо, цинк, медь, марганец, алюминий, бор, барий, стронций, кобальт²³.

Глицерин – главный компонент белка сои, содержит преобладающее количество общего фосфора, фитинового фосфора, фосфора нуклеиновых кислот и неорганического фосфора²⁴. В соевом масле около 95% глицеридов жирных кислот, из которых 80-90% – ненасыщенные и 6-24% насыщенные. Основные липиды – олеиновые и линолевые кислоты, нейтральные липиды – 88,1%, фосфолипиды – 9,8%, гликолипиды – 1,6% .

Изучение состава соевых бобов позволило выявить ряд свойств, положительно влияющих на функции организма. К ним следует отнести иммуномодулирующий эффект, профилактику остеопороза и заболеваний сердечно-сосудистой системы, положительное влияние на функцию желудочно-кишечного тракта²⁵. Получены данные о положительном эффекте продуктов сои при преэклампсии, которое заключалось в уменьшении отека и снижении гипертензии²⁶. Из соевых бобов были выделены и детально изучены фитостеролы, изофлавоны, фитат, генистеин, ингибитор протеаз, лецитин. Это способствовало изучению механизмов профилактического и лечебного действия отдельных компонентов соевых бобов. Соевый белок способствует увеличению активности натуральных киллеров,

- 1995. - 208 с.

²² Shokeir A.A., Mahran M.R., Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index // *Urology*. - 2000. - Vol. 55. - № 3. – P.344-347.

²³ Мюррей М.М. Целительная сила пищи. - Ростов-на-Дону, - 1997. - 462 с.

²⁴ Бородин Е.А., Доровских В.А., Аксенова Т.В. Липидный состав и антиокислительные свойства соевого молока в условиях *in vitro* и *in vivo* // *Дальневосточный медицинский журнал*. - 2001. - № 4. - С. 26-30.

²⁵ Potter S.M. Soy protein and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy // *Nutr. Rev.* - 1998. - Vol. 56. - № 8. – P.231-235.

²⁶ Anderson J.W., Blake J.E., Turner J. et al. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes // *Am. J. of Clinical Nutrition*. - 1998. - Vol. 68. - № 6. - P.1347-1353.

пролиферации лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Опубликованы результаты исследований по иммуномодулирующей активности лецитина, выделенного из соевого белка²⁷.

Биологические эффекты изофлавоноидов подразделяются на три группы: эстрогеноподобное действие; антиэстрогенное действие; негормональный эффект²⁸. Генистеин и диадзеин обладают слабо выраженными свойствами женских половых гормонов – эстрогенов. Поэтому их принято называть также фитоэстрогенами, к которым наряду с изофлавоноидами, относят и два других класса веществ – лигнаны и куместаны, широко распространенные в различных растениях.

Продукты из сои обладают выраженным диуретическим эффектом без применения лекарственных средств с целью коррекции избыточного веса, нормализации водно-электролитного баланса, оптимального насыщения калием, магнием, цинком, роль которых при сердечно-сосудистой патологии хорошо известна²⁹. Исследования пациентов с гиперлипидемией и нефропатией показали, что замена животнотеиновой диеты соевотеиновой приводит к значительному снижению общего и LDL-холестерина в сыворотке крови и уменьшению экскреции протеина с мочой³⁰. При таком позитивном влиянии на функцию почек, роль соевого протеина в качестве лечения заболевания почек может возрасти³¹. Некоторые авторы указывали на целесообразность использования в диетотерапии продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) W-3, у больных с сердечно-сосудистой патологией³². Это обусловлено положительным влиянием на процессы ПОЛ³³.

Изучение жирно-кислотного состава липидов крови у беременных

²⁷ Першин Б.Б., Кузьмин С.Н., Чередеев А.Н. и др. Иммунологический прогноз эффективности соевого питания // *Вопр. питания.* - 1999. - № 4. - С. 14-20.

²⁸ Tikkanen M.J., Wahalo K., Ojala S. et al. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1998. - Mar 17. - Vol. 95 (6). - P. 3106-10.

²⁹ Самсонов М.А., Покровский В.Б., Погожева А.В. и др. Изучение влияния диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты W-3 и различные дозы витамина E, на активность процессов перекисного окисления липидов у больных гипертонической болезнью // *Вопр. питания.* - 1995. - № 1. - С. 34-37.

³⁰ Kikuchi-Hayakawa H., Onodere N., Matsubara S. et al. Effects of soya milk and Bifidobacterium-fermented soya milk on plasma and liver lipids, and faecal steroids in hamsters fed on a cholesterol-free or cholesterol-enriched diet // *Br. J. Nutr.* - 1998. - Vol. 97. - P.97-105.

³¹ Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев // *Нефрология.* - 1998. - Т. 2. - № 2. - С. 52-56.

³² Roberts J.M., Druzin M., August P.A., Gaiser R.R., Bakris G., Granger J.P. et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy // *Am. Coll. Obstet. Gynecol. ACOG.* - 2012. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

³³ Паранич А.В., Лад С.Н., Фролова Н.А. О патогенетическом значении нарушений состояния антиокислительного гомеостаза у больных гипертонической болезнью // *Вопросы медицинской химии.* - 2000. - Т. 46. - № 6. - С. 591-596.

женщин показало, что по сравнению со здоровыми женщинами содержание ПНЖК W-3 (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) в крови с доклинической стадией преэклампсии снижено. Уровень ПНЖК W-6 в крови при преэклампсии возрастает по сравнению с нормально протекающей беременностью³⁴. Поэтому включение в пищевой рацион продуктов сои, содержащих ПНЖК W-3 обосновано и имеет немаловажное значение в поддержании про- и антиоксидантного равновесия у беременных группы повышенного риска по развитию преэклампсии.

Цель нашего исследования: провести анализ клинического течения беременности у соматически здоровых женщин и с экстрагенитальными заболеваниями с развившейся преэклампсией и без неё в зависимости от использования природных антиоксидантов; оценить влияние природных антиоксидантов на содержание в крови общего белка и некоторых антиоксидантов (витамин Е, ЦП).

Для выполнения поставленных задач проведено обследование 154 беременных женщин по триместрам, из них 83 составили основную группу и 71 – группу сравнения. Всем беременным основной группы с первого триместра беременности и до срока родов в пищевой рацион включали природные антиоксиданты в виде соевого молока или напитка - 250 мл, сыра 100 граммов (таблица 1.12). Целесообразность применения продуктов сои в группе риска беременных по развитию преэклампсии обоснована сбалансированным по аминокислотному составу соевого белка, источником комплекса витаминов, в том числе Е, ненасыщенных жирных кислот и минералов (калий, кальций, магний, медь и другие). 71 беременная группы сравнения природные антиоксиданты не получала. Беременные обеих групп были сопоставимы по возрасту, паритету, экстрагенитальным заболеваниям.

Таблица 1.12

Потребление основных пищевых веществ и энергии беременными основной группы

Компоненты	Тофу	Соевое молоко
Белки, г	14,0	9,5
Жиры, г	8,7	5,75
Углеводы, г	2,8	3,5
Минеральные вещества, %	0,38	0,625
Энергетическая ценность, ккал	127	106,5

³⁴ Иванова О.Л. W-3 полиненасыщенные жирные кислоты в комплексной терапии гестоза: автореф. дис.- канд. мед. наук. - М., 1998. - 27 с.

В зависимости от характера экстрагенитальной патологии и развития преэклампсии у этих женщин в каждой группе были выделены 5 подгрупп: подгруппа 1а – соматические здоровые беременные, у которых преэклампсия не развилась (20), они составили контрольную подгруппу при оценке клинических, лабораторных и функциональных исследований; 1б – соматически здоровые, но преэклампсия развилась (14); 1в – с хроническим пиелонефритом (11); 1г – с хроническим пиелонефритом и развившейся преэклампсией (21); 1д – с преэклампсией на фоне метаболического синдрома (17). В группе сравнения были выделены соответствующие подгруппы: 2а (14), которая составила контрольную подгруппу для группы сравнения; 2б (9); 2в (9); 2г (27) и 2д (12) беременных.

У всех беременных подробно анализировался анамнез, включающий наследственность, профессиональные вредности, перенесенные заболевания (детские инфекции, гинекологические и экстрагенитальные). При экстрагенитальной патологии уточняли длительность заболевания, частоту обострений до наступления настоящей беременности. Изучали исходы предыдущих беременностей, осложнения в родах, течение послеродового периода. Клиническое течение хронического пиелонефрита оценивалось нефрологом на основании анамнеза, жалоб, объективных и дополнительных методов исследования: клинического анализа крови; мочи; проб по Зимницкому и Нечипоренко; бактериологического посева мочи и ультразвукового исследования почек. Диагнозы хронический пиелонефрит, метаболический синдром были установлены до наступления настоящей беременности.

В работе мы использовали классификацию преэклампсии Федеральных клинических рекомендаций «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия»³⁵. Всем беременным, состоявшим в группе повышенного риска по развитию преэклампсии, и беременным с развившейся преэклампсией назначали общепринятые мероприятия профилактики этого осложнения беременности, а также адекватное и своевременное лечение и родоразрешение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями.

Общий белок в сыворотке крови определяли с помощью стандартного набора реактивов биуретовым методом. Для оценки состояния антиоксидантной системы в сыворотке крови определяли содержание витамина Е и ЦП. Содержание витамина Е определяли по цветной реакции с дипиридиллом

³⁵ Федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». - М., - 2013. - 85 с.

и FeCl_3 ³⁶. Определение церулоплазмина основано на окислении *p*-фенилендиамина³⁷.

Математическую обработку материалов проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью электронных таблиц в компьютерной программе «STUDENT». Для каждой выборки вычисляли следующие параметры: среднее арифметическое (\bar{x}); среднее квадратичное отклонение (сигма); ошибка среднего арифметического (m). Сравнение средних значений изучаемых показателей проводили по критерию Стьюдента. Сравнивая рассчитанное « t » с табличным, найденным по числу степеней свободы, находили значение вероятности « p ». Различие двух сравниваемых величин считалось достоверным, если вероятность их тождества была менее 5% ($p < 0,05$). Для выяснения нормальности показателей проверена гауссовость распределения значений. Между всеми одноименными нормально распределенными показателями клеток каждой группы высчитана вероятность различий по критерию Стьюдента. Для выявления показателя, по которому чаще всего группы различаются на 95% и более, все показатели были ранжированы по возрастанию частоты. Для сравнения процентных долей применялся такой метод биологической статистики, как угловое преобразование критерия Фишера (φ^*).

Возраст беременных, у которых преэклампсия не развилась, составил $24,9 \pm 0,8$ лет, с преэклампсией – $27,6 \pm 0,9$ ($p < 0,05$). В группе сравнения возрастной аспект беременных существенно не отличался от основной ($p > 0,05$).

Среди беременных основной группы служащих было 36 (43,4%), рабочих 16 (19,3%), учащихся 7 (8,4%) и домохозяйек 24 (28,9%), в группе сравнения 34 (47,8%), 8 (11,3%), 4 (5,6%) и 25 (35,2%) соответственно.

Средний возраст менархе в основной группе составил $13,6 \pm 0,3$ лет. В группе сравнения и по подгруппам различия в возрасте менархе относительно основной группы были не значительны ($p > 0,05$).

Наиболее часто (41,2%) нарушение менструальной функции в анамнезе отмечали беременные с преэклампсией на фоне метаболического синдрома в обеих группах. В основной группе из 52 беременных с преэклампсией гинекологические заболевания выявлены у 36 (69,2%), без преэклампсии у – 16 (30,8%). Структура гинекологической заболеваемости в подгруппах отличалась. У беременных с хроническим пиелонефритом преобладали

³⁶ Кисилевич Р.Ж., Скварко С.И. Определение витамина Е в сыворотке крови // Лаб. дело. - 1972. - № 8. - С. 473-475.

³⁷ Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. - Минск, - 1976. - 312 с.

воспалительные заболевания, которые составили 71,4%, патология шейки матки – 31,2% к числу всей гинекологической заболеваемости в этой подгруппе. При метаболическом синдроме первичное бесплодие эндокринного генеза в анамнезе отметили 23,5% и патологию шейки матки 29,4% обследованных. Частота и структура гинекологической заболеваемости в исследованных подгруппах группы сравнения существенно не отличались от таковых основной группы.

В основной группе беременных преобладали первородящие 62 (74,7%), количество перво- и повторнобеременных распределялись соответственно: 39 (47,0%) и 23, что составило 27,7%.

У 15 повторнобеременных, но первородящих в анамнезе было по 1-2 искусственных прерываний беременности и у 8– самопроизвольные выкидыши. Паритет повторнородящих составил от 2 до 6. В подгруппах здоровых женщин преобладали первородящие. При хроническом пиелонефрите отмечалось значительное увеличение повторнородящих беременных с преэклампсией (57,2% против 18,2% без преэклампсии). Первородящих в группе сравнения было 44 (61,9%), из них повторнобеременных 18 (28,6%), остальные - повторнородящие 27 (38,1%).

В своей работе мы поставили целью предупредить тяжелые формы преэклампсии у здоровых женщин и с экстрагенитальными заболеваниями, которые составляют фон для развития преэклампсии. В структуре экстрагенитальных заболеваний при преэклампсии преобладали: метаболический синдром (18,8%), хронический пиелонефрит (31,2%). Из 83 женщин основной группы преэклампсия была диагностирована у 52 (62,6%), в группе сравнения – у 48 (67,6%) беременных.

Частота и структура осложнений беременности у обследованных групп представлена в таблице 1.13.

Таблица 1.13

Осложнения беременности

• Осложнения	Основная группа (n=83)		Группа сравнения (n=71)	
	n	%	n	%
Ранний токсикоз	20	24,1	20	28,2
Угроза прерывания	30	36,1	26	36,6
Преэклампсия	52	62,6	48	67,6
Железодефицитная анемия	32	38,6	39	54,9
Хроническая плацентарная недостаточность	38	45,8	39	54,9
Внутриутробная задержка развития плода	4	4,8	10	14,1
Многоводие	5	6,0	8	10,9
Маловодие	2	2,4	6	8,4

Угроза прерывания беременности в обеих группах встречалась одинаково часто. Частота этого осложнения в подгруппах основной группы различная, наиболее часто она отмечалась у беременных с хроническим пиелонефритом (63,6% к числу обследуемых в подгруппе 1в и 47,6% - в подгруппе 1г) и реже у соматически здоровых (30,0% в подгруппе 1а и 35,7% - в подгруппе 1б). Характерно, что у 23 беременных основной группы угроза прерывания была в I триместре. В этиологии этого осложнения преобладал инфекционный фактор и эндокринные нарушения. В группе сравнения угроза прерывания беременности чаще отмечалась при метаболическом синдроме (58,3%) и хроническом пиелонефрите (44,4%) случаев.

Железодефицитная анемия диагностирована у 32 (38,6%) беременной основной группы и у 39 (54,9%) группы сравнения. В основной группе в первом триместре анемия диагностирована у 6, во втором – у 11 и в третьем у 15 беременных, в группе сравнения у 7, у 13 и у 19 беременных соответственно. Частота анемии преобладала в подгруппах 1в (54,5%), 1г (63,1%) и 1д (53,8%) беременных. В каждом втором случае отмечалось сочетание анемии и инфекции.

Хроническая плацентарная недостаточность диагностировалась у

беременных группы сравнения чаще, чем в основной (таблица 1.13). В подгруппах с преэклампсией хроническая плацентарная недостаточность встречалась в 1,5 раза чаще, чем в контрольных подгруппах и у беременных с экстрагенитальной патологией, но без признаков преэклампсии (34,6% в подгруппе 1в и 38,5% в подгруппе 2в). У всех обследованных с хронической плацентарной недостаточностью диагностирована хроническая внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная задержка развития плода у 4 (4,8%) в основной группе и у 10 (14,1%) – в группе сравнения.

Нарушение функции амниальных оболочек в виде многоводия было чаще в группе сравнения и составило 10,9% против 6,0% в основной группе, в виде маловодия 8,4% и 2,4% соответственно. В обеих группах многоводие встретилось у беременных с хроническим пиелонефритом.

Следовательно, в группе сравнения достоверно большая частота железодефицитной анемии (в 1,5 раза), внутриутробная задержка развития плода (в 2,9 раза) и патологического количества околоплодных вод (в 2,3 раза), чем в основной.

В связи с назначением беременным диеты, содержащей соевые белки, мы проследили содержание общего белка в сыворотке крови по триместрам беременности (таблица 1.14).

Как следует из таблицы 1.14, содержание общего белка в сыворотке крови беременных контрольных подгрупп (1а, 1в), получавших природные антиоксиданты, по триместрам беременности достоверно не изменилось и было в пределах физиологической нормы. При преэклампсии, развившейся у соматически здоровых беременных, достоверное ($p < 0,05$) снижение общего белка в 3-м триместре относительно 1-го произошло только у беременных подгруппы сравнения 2б ($63,16 \pm 1,22$ г/л против $69,20 \pm 1,51$ г/л). Тот факт, что при одинаковых цифрах протеинурии снижение уровня белка в сыворотке крови произошло только в подгруппе 2б и было достоверно ниже, чем в подгруппе 1б, свидетельствует о положительном влиянии соевого белка на общее содержание его в сыворотке крови.

Таблица 1.14

Содержание общего белка в сыворотке крови ($M \pm m$)

Исследованные подгруппы	n	Триместр беременности		
		1	2	3
		общий белок (г/л)		
1а	20	72,35±1,73	69,50±1,32	68,50±1,78
2а	14	66,28±1,26*	66,04±1,96	64,10±1,12
1б	14	69,00±1,08	70,20±1,55	68,50±2,02
2б	9	69,20±1,51	69,78±1,24	63,16±1,22**
1в	11	66,39±1,71	70,30±2,02	69,67±2,04
2в	9	64,14±1,61	65,60±1,17*	63,71±1,84*
1г	13	70,52±1,85	70,74±1,66	64,79±1,39**
2г	12	66,10±1,14	67,28±1,34	60,75±1,03**
1д	30	68,21±2,29	69,01±1,75	66,34±1,32
2д	12	68,75±2,44	66,08±1,88	63,10±1,32**

Примечание:

* $p < 0,05$ – достоверность различия с подгруппами основной группы,

** $p < 0,05$ – достоверность различия с I-м триместром беременности.

В сыворотке крови беременных с хроническим пиелонефритом (подгруппы 1в и 2в) во 2-м и 3-м триместрах содержание белка в подгруппе 2в было достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем 1в (таблица 1.3). При преэклампсии на фоне хронического пиелонефрита снижение содержания белка в подгруппе 2г относительно 1г отмечалось в 3-м триместре ($p < 0,05$). В подгруппе 2д с увеличением срока гестации уровень белка в сыворотке крови снижался, но достоверных различий с подгруппой 1д не выявлено.

Среди обследованных беременных основной группы средняя степень тяжести преэклампсии была у 52 (96,2%), тяжелая степень в 2 случаях (3,8%), в группе сравнения – у 44 (91,7%) и у 4 (8,3%) беременных соответственно (таблица 1.15).

Удельный вес преэклампсии, развившейся на фоне экстрагенитальной

птологии, составил 73,1% в основной и 81,2% - в группе сравнения. В группе сравнения в 2,2 раза чаще протекал в тяжелой степени тяжести, чем в основной: 8,3% против 3,8% соответственно.

Таблица 1.15

Степень тяжести преэклампсии

Исследованные подгруппы	n	Степень тяжести			
		средняя		тяжелая	
		n	%	n	%
1б	14				
1г	21	14	100,0	-	-
1д	17	21	100,0	-	-
		15	88,2	2	11,8
Итого	52	50	96,2*	2	3,8
2б	9				
2г	27	8	88,9	1	11,1
2д	12	26	96,3	1	3,7
		10	83,3	2	16,7
Итого	48	44	91,7	4	8,3

Примечание:

* $p (\varphi^*)$ – достоверность различия частоты средней и тяжелой форм преэклампсии.

Первостепенное значение в профилактике тяжелых форм преэклампсии имеет профилактика этого осложнения с первого триместра беременности, своевременно проведенное дополнительное обследование с учетом экстрагенитального заболевания, диагностика осложнения и комплексное лечение.

В основной группе у 14 соматически здоровых беременных с развившейся преэклампсией была средняя степень тяжести преэклампсии (подгруппа 1б), у 10 (71,4%) её длительность не превышала трех недель. Начальным симптомом этого осложнения у 9 (64,3%) беременных была патологическая прибавка в массе тела, у 3 (21,4%) – гипертония и у 2 (14,2%) – протеинурия. Общая прибавка в массе тела за беременность в этой подгруппе составила $14,1 \pm 1,0$ кг, в контрольной подгруппе $10,9 \pm 0,5$ кг ($p < 0,05$). Содержание белка в моче 25-30 мг/л.

В подгруппе 2б группы сравнения преэклампсия чаще (88,9%) присоединялась в 28-36 недель беременности. Общая прибавка в массе за беременность составила $14,8 \pm 2,2$ кг. Содержание белка в моче 30-35 мг/л. Одна беременная с тяжелой степенью преэклампсии родоразрешена в 34 недели

в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты.

Из 21 беременной подгруппы 1г у 9 хронический пиелонефрит был вторичным на фоне нефроптоза 1-2 степени. У 4 (19,0%) беременных воспалительный процесс в почках был двусторонний, у 13 (61,9%) – правосторонний и у 4 (19,0%) – левосторонний. Длительность хронического пиелонефрита до 5 и более 10 лет отмечалась одинаково часто (по 8 случаев), в 4 случаях – до 10 лет. У 16 беременных хронический пиелонефрит был в стадии ремиссии, у 4 – отмечалось обострение во время настоящей беременности, в одном случае дважды в 27 и в 36 недель.

В группе сравнения преобладала длительность хронического пиелонефрита до 5 лет (48,1%). Двусторонний воспалительный процесс в почках отмечался у 6 (22,2%) беременных, у остальных односторонний и чаще справа (у 14 из 21). Обострение заболевания во время беременности было диагностировано у 7 (25,9%) обследованных.

У всех беременных подгруппы 1г диагностирована средняя степень тяжести преэклампсии. Первые симптомы преэклампсии были выявлены чаще в 28-36 недель (57,3%). У 11 (52,4%) обследованных первым симптомом преэклампсии была патологическая прибавка в массе тела, гипертония и протеинурия по 5 случаев. Прибавка в массе тела за беременность в этой подгруппе составила $11,0 \pm 1,2$ кг ($p > 0,05$). Протеинурия выявлена в пределах 25-75 мг/л.

Отличительные особенности течения преэклампсии на фоне хронического пиелонефрита (подгруппа 2г) заключались в том, что у 11 (40,8%) из 27 преэклампсия развилась в 22-27 недель, у 16 (59,2%) – в 28-36 недель беременности. У одной женщины с длительностью хронического пиелонефрита более 10 лет диагностирована тяжелая степень преэклампсии. Прибавка в массе за беременность у них составила $11,2 \pm 1,0$ кг, в контрольной подгруппе $9,5 \pm 1,6$ кг ($p > 0,05$), протеинурия 50-75 мг/л.

В подгруппе беременных 1д с преэклампсией на фоне метаболического синдрома у 15 (88,2%) выявлена средняя степень тяжести и 2 случая тяжелой степени тяжести. В 58,8% случаев преэклампсия присоединилась в 28-36 недель. Независимо от срока развития, первым симптомом были отеки (у 14 из 17 беременных). Средняя прибавка массы тела за беременность в подгруппе 1д составила $10,9 \pm 1,0$ кг ($p > 0,05$). Протеинурия в пределах 25-100 мг/л.

Беременные с тяжелой степенью преэклампсии были родоразрешены досрочно в 36-37 недель, у остальных беременность пролонгировали, и

роды произошли в срок.

У беременных подгруппы 2д средняя степень преэклампсии составила 83,3%, осложнение беременности чаще развивалось до 28 недель беременности (83,3%). Прибавка в массе тела за беременность составила $13,8 \pm 1,2$ кг, что выше, чем в контрольной подгруппе ($p < 0,05$).

Состояние антиоксидантной системы у беременных оценивали по содержанию в сыворотке крови главного липофильного антиоксиданта - витамина Е и церулоплазмину (ЦП) – медьсодержащего белка, обладающего способностью препятствовать образованию самого агрессивного прооксиданта - гидроксильного радикала. Выбор этих антиоксидантов для характеристики состояния в настоящем исследовании в значительной мере определялся нашими аналитическими возможностями. Результаты определения содержания витамина Е в сыворотке крови беременных отражены в таблице 1.16.

У здоровых женщин с неосложненной беременностью, получавших соевое молоко и соевый сыр, (подгруппа 1а) с увеличением срока гестации содержание витамина Е увеличилось с $64,6 \pm 2,5$ мкг/мл в 1-м до $75,5 \pm 3,3$ мкг/мл во 2-м триместре ($p < 0,05$) и оставалось практически на этих величинах к окончанию беременности.

В подгруппе здоровых беременных, не получавших природные антиоксиданты (подгруппа 2а), содержание витамина Е в крови в 1-м и 2-м триместрах было достоверно ниже, чем в основной подгруппе на 18-26% ($p < 0,05$), но необъяснимо возрастало к сроку родов до $89,3 \pm 0,7$ мкг/мл.

У соматически здоровых беременных с развившейся преэклампсией (подгруппа 1б) уровень витамина Е в 1-м триместре составил $77,8 \pm 7,2$ мкг/мл, во 2-м триместре он снизился на 47% ($p < 0,05$) и практически не изменился к сроку родов.

В подгруппе 2б исходный уровень витамина Е ($55,1 \pm 2,9$ мкг/мл) был ниже, чем в подгруппе 1б ($p < 0,05$). С увеличением срока гестации он существенно не изменился, и был в 1,3 раза ниже, чем в контрольной подгруппе группы сравнения.

Таблица 1.16

Содержание витамина Е в сыворотке крови по подгруппам в зависимости от экстрагенитальных заболеваний и течения беременности ($M \pm m$)

Исследованные подгруппы	n	Триместр беременности		
		1	2	3
		витамин Е (мкг/мл)		
1а	20	64,6±2,5	75,5±3,3*	74,9±2,5*
2а	14	51,1±2,5*	64,1±5,3*	89,3±0,7**
1б	14	77,8±7,2	53,0±6,1***	56,6±8,9***
2б	9	55,1±2,9*	50,9±8,1	51,0±4,7***
1в	11	41,6±6,1***	46,9±5,4***	43,4±3,7***
2в	9	39,4±2,4***	41,3±3,4***	44,8±4,6***
1г	21	44,2±6,5	39,4±1,5***	46,4±3,6***
2г	27	66,4±4,2***	44,0±2,1***	48,2±2,3***
1д	17	69,9±4,3	45,2±4,3***	51,3±2,4***
2д	12	80,7±5,2***	39,9±2,5***	41,3±3,7***

Примечание:

- - достоверность различия с 1-м триместром ($p < 0,05$);
- - со 2-м триместром беременности ($p < 0,05$);
- - достоверность различия подгрупп основной группы и группы сравнения с контрольными подгруппами ($p < 0,05$);
- * - достоверность различия подгрупп основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$).

У беременных с хроническим пиелонефритом (подгруппа 1в) исходный уровень витамина Е составил 41,6±6,1 мкг/мл, это в 1,5 раза ниже, чем в контрольной подгруппе ($p < 0,05$). Во 2-м и 3-м триместрах уровень его практически не отличался от исходного ($p > 0,05$), но был достоверно ниже, чем в контрольной подгруппе основной группы ($p < 0,05$). Возможно, наличие воспалительного процесса в почках, сочетание с воспалительными заболеваниями гениталий у 7 и с ОРВИ в первой половине беременности у 4, явилось одной из причин снижения витамина Е в сыворотке крови. Аналогичная закономерность в содержании витамина Е выявлена в подгруппе 2в. Причем в исследованные сроки беременности уровень его был ниже, чем в контрольной подгруппе группы сравнения ($p < 0,05$).

При развившейся преэклампсии у беременных на фоне хронического пиелонефрита, применявших диету с природными антиоксидантами, исходный уровень витамина Е составил $44,2 \pm 6,5$ мкг/мл. В сравнении с подгруппой 1в больших различий не выявлено. Однако, во 2-м триместре он значительно ниже ($39,4 \pm 1,5$ мкг/мл, $p < 0,05$), чем в контрольной и в 1в подгруппах. Снижение мощности антиоксидантной системы в этот срок беременности, возможно, произошло в связи с обострением сопутствующего заболевания в первой половине беременности у 3 из 21 женщин. В 3-м триместре содержание витамина Е в крови составило $46,4 \pm 3,6$ мкг/мл ($p < 0,05$).

При развившейся преэклампсии у беременных на фоне хронического пиелонефрита группы сравнения (подгруппа 2г) исходный уровень витамина Е составил $66,4 \pm 4,2$ мкг/мл, снижаясь во 2-м триместре в 1,4 раза и оставаясь на том же уровне в 3-м триместре.

В первом триместре беременности у беременных с развившейся преэклампсией на фоне метаболического синдрома в подгруппе 1д содержание витамина Е в крови ($69,9 \pm 4,3$ мкг/мл) не имело статистически значимых различий с контрольной подгруппой основной группы. Во 2-м триместре содержание витамина Е в крови снижалось в 1,7 раза, сохранявшееся в 3-м триместре (таблица 1.16). При таком значении показателей антиоксидантной системы преэклампсия чаще протекала в средней степени тяжести.

При исследовании содержания витамина Е в подгруппе 2д (группа сравнения) установлено, что в 1-м триместре оно не отличалось от подгруппы 1д ($p > 0,05$), хотя абсолютная величина и была несколько выше. Во 2-м триместре развилось истощение антиоксидантной системы, проявляющееся падением уровня витамина Е до $39,9 \pm 2,5$ мкг/мл, что было ниже, чем в подгруппе 1д и в контрольной подгруппе группы сравнения. В 3-м триместре содержание витамина Е в крови в этой подгруппе практически не изменилось и было достоверно ниже по сравнению с подгруппой 1д и контрольной подгруппой.

Содержание ЦП в сыворотке крови беременных в подгруппах, составляющих основную группу и группу сравнения, представлено в таблице 1.17. Исследования показали, что у здоровых женщин (подгруппа 1а) содержание ЦП в сыворотке крови в 1-м триместре составляло $38,8 \pm 1,3$ мг/100мл и во 2-м и в 3-м триместрах практически не изменялось.

Следует отметить, что в подгруппе 2а в 1-м и во 2-м триместрах содержание ЦП совершенно не отличалось от содержания его в подгруппе 1а ($p > 0,05$), а некоторое снижение в 3-м триместре не было статистически значимым.

В крови здоровых беременных с развившейся преэклампсией исходный уровень ЦП составил $29,1 \pm 1,9$ мг/100мл, и был достоверно ниже, чем в контрольной подгруппе ($p < 0,05$). Во 2-м триместре содержание ЦП увеличилось до $35,9 \pm 1,4$ мг/100мл ($p < 0,05$) и практически не изменилось к сроку родов. Аналогичная закономерность прослеживалась в подгруппе 2б (таблица 1.17).

Таблица 1.17

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови по подгруппам в зависимости от экстрагенитальных заболеваний и течения беременности ($M \pm m$)

Исследованные подгруппы	n	Триместр беременности		
		1	2	3
		церулоплазмин (мг/100мл)		
1а	20	$38,8 \pm 1,3$	$41,2 \pm 5,9$	$37,6 \pm 5,8$
2а	14	$38,1 \pm 1,4$	$42,2 \pm 2,3$	$34,6 \pm 2,5$
1б	14	$29,1 \pm 1,9^{***}$	$35,9 \pm 1,4^*$	$32,6 \pm 5,3$
2б	9	$31,7 \pm 3,5$	$38,0 \pm 1,9^*$	$37,5 \pm 4,3$
1в	11	$24,6 \pm 1,6^{***}$	$32,3 \pm 4,9^*$	$41,9 \pm 2,8^*$
2в	9	$29,0 \pm 4,3^{***}$	$36,6 \pm 3,8$	$38,7 \pm 2,4^*$
1г	21	$31,3 \pm 1,6^{***}$	$37,3 \pm 2,5^*$	$28,5 \pm 2,2^{**}$
2г	27	$36,6 \pm 2,1$	$31,0 \pm 1,2^{*..}$	$32,9 \pm 2,5$
1д	17	$34,1 \pm 1,5$	$33,8 \pm 1,9$	$33,6 \pm 2,5$
2д	12	$35,5 \pm 2,2$	$31,5 \pm 3,2$	$25,9 \pm 1,4^{*...}$

Примечание:

- - достоверность различия с 1-м триместром ($p < 0,05$);
- - со 2-м триместром беременности ($p < 0,05$);
- - достоверность различия подгрупп основной группы и группы сравнения с контрольными подгруппами ($p < 0,05$);
- * - достоверность различия подгрупп основной группы и группы сравнения ($p < 0,05$).

Заслуживает внимание, что у беременных с хроническим пиелонефритом (подгруппа 1в) исходный уровень ЦП ($24,6 \pm 1,6$ мг/100мл) в 1,6 раза ниже, чем в контрольной подгруппе основной группы ($p < 0,05$). Во 2-м триместре уровень ЦП в сыворотке крови увеличился в 1,5 раза, а в 3-м - был выше ($41,9 \pm 2,8$ мг/100мл), чем в 1-м и во 2-м триместрах ($p < 0,05$). В подгруппе 2в изменения в содержании ЦП в сыворотке крови по триместрам

беременности были более сглаженными, чем в подгруппе 1в, достоверных различий в этих подгруппах по триместрам не выявлено ($p > 0,05$).

При исследовании ЦП в сыворотке крови беременных с развившейся преэклампсией на фоне хронического пиелонефрита (подгруппа 1г) отмечалось более низкое содержание ($31,3 \pm 1,6$ мг/100мл), чем в контрольной подгруппе, но более высокое, чем в подгруппе 1в ($p < 0,05$). Во 2-м триместре уровень ЦП увеличился до $37,3 \pm 2,5$ мг/100мл и не отличался от подгруппы 1в ($p > 0,05$). Однако, при доношенной беременности ЦП в сыворотке крови беременных подгруппы 1г уменьшился до $28,5 \pm 2,2$ мг/100мл и был достоверно ниже по отношению к уровню его во 2-м триместре ($p < 0,05$).

В подгруппе 2г более низкое содержание ЦП в сыворотке крови, чем в подгруппе 1г ($31,0 \pm 1,2$ мг/100мл против $37,3 \pm 2,5$ мг/100мл; $p < 0,05$) отмечалось, начиная со 2-го триместра беременности. Полагаем, что это обусловлено более тяжелым течением преэклампсии у беременных подгруппы 2г. В каждом третьем случае преэклампсия была диагностирована до 27 недель беременности.

В подгруппах беременных с развившейся преэклампсией (1д и 2д) содержание ЦП в 1-м триместре не различалось между собой. Во 2-м триместре различий также не выявлено, а в 3-м триместре величина ЦП в подгруппе 2д достоверно ниже, чем в 1-м триместре и в подгруппах 1д и 2а в 3-м триместре беременности. Снижение ЦП в сыворотке крови в 3-м триместре можно объяснить более возможным истощением антиоксидантной системы, так как у 10 беременных подгруппы 2д начальные симптомы преэклампсии выявлены до 28 недель, и в 2 случаях из 12 беременных этой подгруппы преэклампсия оценивалась тяжелой степенью тяжести.

Таким образом, питание женщины во время беременности определяет ее здоровье, течение беременности и развитие плода, а также в значительной степени влияет и на здоровье новорожденного. В нашем исследовании в группе беременных, не применявших диету с природными антиоксидантами, преэклампсия в 2,2 раза чаще протекала в тяжелой степени тяжести, чем в группе беременных, применявших диету с природными антиоксидантами: 8,3% против 3,8% соответственно.

Первыми признаками преэклампсии у каждой второй беременной в обеих группах была гипертония и патологическая прибавка в массе тела, которые выявлены до 27 недель беременности в основной группе у 21,5%, в группе сравнения – у 43,7% обследуемых.

Среди осложнений беременности в группе сравнения отмечалась достоверно большая частота железодефицитной анемии, внутриутробная

задержка развития плода, патологического количества околоплодных вод.

При неосложненной беременности у здоровых женщин основной группы и группы сравнения содержание витамина Е в сыворотке крови по триместрам беременности увеличивалось. При преэклампсии, развившейся у здоровых женщин во 2-м триместре беременности (основная группа), отмечалось снижение витамина Е и оставалось таковым до срока родов. В группе сравнения величины витамина Е были ниже, чем в контрольной подгруппе. Еще большее снижение содержания витамина Е было характерно для беременных, у которых преэклампсия развивалась на фоне экстрагенитальных заболеваний. У беременных с хроническим пиелонефритом в 1-м триместре содержание витамина Е в группе сравнения было выше, чем в основной, но отмечалось более значительное снижение во 2-м и 3-м триместрах. У беременных с преэклампсией на фоне метаболического синдрома, при отсутствии достоверной разницы в подгруппах 1д и 2д в 1-м триместре, во 2-м и 3-м триместрах в подгруппе 2д (группа сравнения) снижение содержания витамина Е в сыворотке крови было выражено сильнее, чем в подгруппе 1д основной группы и имело статистически значимые различия с последней. Поступление витамина Е с рекомендуемой диетой в некоторой степени предупреждало снижение содержания этого антиоксиданта у женщин с преэклампсией на фоне сопутствующих заболеваний. Наиболее отчетливо это видно в случае развития преэклампсии на фоне метаболического синдрома. Весьма вероятно, что поступление витамина Е с рекомендуемой диетой в определенной мере сдерживало активацию перекисного окисления липидов и его продуктов в крови беременных различных подгрупп основной группы.

У здоровых женщин с неосложненной беременностью содержание ЦП в сыворотке крови по триместрам практически не изменялось. При развившейся преэклампсии у здоровых женщин в обеих группах уровень ЦП в динамике беременности достоверно не отличался от контрольных подгрупп. У беременных с преэклампсией на фоне хронического пиелонефрита в группе сравнения содержание ЦП в крови во 2-м триместре достоверно ниже, чем в 1-м и в основной группе, на фоне метаболического синдрома уменьшение содержания ЦП происходило, начиная со 2-го триместра, в 3-м триместре оно достоверно ниже в группе сравнения.

Мы можем констатировать положительное влияние использования рекомендуемой диеты на общее содержание белков в сыворотке крови. Этот результат, несомненно, заслуживает внимания с учетом потерей белков у беременных женщин с мочой и развивающейся при беременности

гипопротеинемии.

Применение диеты с природными антиоксидантами с первого триместра беременности, в комплексе общепринятых мероприятий профилактики преэклампсии в группе повышенного риска по развитию этого осложнения, адекватное и своевременное лечение и родоразрешение беременных с преэклампсией, позволили снизить частоту тяжелых форм преэклампсии в 2,2 раза в сравнении с беременными, не получавшими диету с природными антиоксидантами. Перинатальной смертности в основной группе не было, в группе сравнения она составила 28,1 на 1000 новорожденных.

Библиографический список

1. Адамень Ф.Ф., Письменов В.Н. Использование сои в народном хозяйстве. Симферополь: Таврида, 1995. 208 с.
2. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я., Ельчанинова С.А. и др. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом // Акуш. и гинек. 2000. № 4. С. 14-20.
3. Анчева И.А. Функциональное питание при беременности // Вопросы питания. 2016. Т. 85. №4. С. 22-28.
4. Бородин Е.А., Аксенова Т.В., Анищенко Н.И. Пищевые продукты из сои. Новая роль // Вестник ДВО РАН. 2000. № 3. С. 72-85.
5. Бородин Е.А., Доровских В.А., Аксенова Т.В. Липидный состав и антиокислительные свойства соевого молока в условиях *in vitro* и *in vivo* // Дальневосточный медицинский журнал. 2001. № 4. С. 26-30.
6. Вишнякова П.А., Тарасова Н.В., Володина М.А., Марей М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в плаценте при преэклампсии // Акуш. и гин. 2016. №12. С. 53-57.
7. Воронцов И.М. Питание женщины и будущий ребенок // Мир медицины. 1998. № 1-2. С. 31-34.
8. Иванова О.Л. W-3 полиненасыщенные жирные кислоты в комплексной терапии гестоза: автореф. дис.- канд. мед. наук. М., 1998. 27 с.
9. Кисилевич Р.Ж., Скварко С.И. Определение витамина Е в сыворотке крови // Лаб. дело. 1972. № 8. С. 473-475.
10. Кислюк Г. И. Транспорт макро- и микроэлементов в системе мать-плод-новорожденный при различном течении беременности // Автореферат диссертации на соискание научной степени канд. мед.наук. М., 1992. 23 с.

11. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск, 1976. 312 с.
12. Коровина Н.А., Подолкова Н.М., Захарова И.Н. Особенности питания беременных и женщин в период лактации. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008. 64 с.
13. Кустаров В.Н., Линде В.А. Гестоз. СПб., 2000. 164 с.
14. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев // Нефрология. 1998. Т. 2, № 2. С. 52-56.
15. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Питание женщины во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011. Т. 10. №4. С. 90-94.
16. Мурашко Л.Е., Бурлев В.А., Клименченко Н.М. Применение «Хофитола» в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при гестозах // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза: Сб. науч. тр. М., 1998. С. 155-156.
17. Мурашко Л.Е., Иванова О.Л., Сокур Т.Н. Антиоксидантная терапия у беременных женщин с гестозом // Сборник научных трудов «Проблемы беременности высокого риска». М., 1999. С. 83-85.
18. Мюррей М.М. Целительная сила пищи. Ростов-на-Дону, 1997. 462 с.
19. Паранич А.В., Лад С.Н., Фролова Н.А. О патогенетическом значении нарушений состояния антиокислительного гомеостаза у больных гипертонической болезнью // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46, № 6. С. 591-596.
20. Першин Б.Б., Кузьмин С.Н., Чередеев А.Н. и др. Иммунологический прогноз эффективности соевого питания // Вопр. питания. 1999. № 4. С. 14-20.
21. Подобедов А.В. Использование соевых бобов в лечебных и профилактических целях // Аграрная наука. 1999. № 2. С. 9-11.
22. Самсонов М.А., Покровский В.Б., Погожева А.В. и др. Изучение влияния диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты W-3 и различные дозы витамина Е, на активность процессов перекисного окисления липидов у больных гипертонической болезнью // Вопр. питания. 1995. № 1. С. 34-37.

23. Федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», М. 2013. 85 с.
24. Хашукоева А.З., Дугиева М.З., Ильина И.Ю., Кузнецова О.В., Бурденко М.В., Сухова Т.Н., Урманова Е.Н. Витаминно-минеральные комплексы: подготовка к беременности, течение беременности, влияние на плод // Акуш. и гин. 2016. №9. С. 126-131.
25. Шилина Н.М., Коновалова Л.С., Котеров А.Н. и др. Динамика уровня малонового диальдегида, трансферрина и антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с нормальной беременностью и беременностью, осложненной токсикозом: влияние эйконола // Вопросы медицинской химии. 1999. Вып. 5, Т. 45. С. 398-406.
26. Щеплягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А., Марченко Т.К. Информационное письмо. Питание и коррекция витаминной и минеральной недостаточности у детей и матерей. Москва, 2000. 16 с.
27. Ютанов С.И., Овсянникова О.Б., Воробьева В.А., Тумакова Н.Б., Азова Е.А., Нештакова Н.Л. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного // Учебное пособие. Нижний Новгород, 1997. 37 с.
28. Anderson J.W., Blake J.E., Turner J. et al. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes // Am. J. of Clinical Nutrition. 1998. Vol. 68, № 6: 1347-1353.
29. Food and drug administration, U.S. Department of Health and Human Services, 1999. FDA Talk paper: FDA approves new health claim for soy protein and coronary heart disease: T. 99-48. October 20, 1999.
30. Kikuchi-Hayakawa H., Onodere N., Matsubara S. et al. Effects of soya milk and Bifidobacterium-fermented soya milk on plasma and liver lipids, and faecal steroids in hamsters fed on a cholesterol-free or cholesterol-enriched diet. Br. J. Nutr. 1998. Vol. 97: 97-105.
31. Madazli R., Benian A., Gumustas K. et al. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. Vol. 85: 205-208.
32. Potter S.M. Soy protein and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy // Nutr. Rev. 1998. Vol. 56, № 8: 231-235.
33. Roberts J.M., Druzin M., August P.A., Gaiser R.R., Bakris G., Granger J.P. et al. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. Am. Coll. Obstet. Gynecol. ACOG; 2012.doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

34. Shokeir A.A., Mahran M.R., Abdulmaaboud M. Renal colic in pregnant women: role of renal resistive index // Urology. 2000. Vol. 55, № 3: 344-347.
35. Siega-Riz A.M., Bodnar L.M., Savitz D.A. What are pregnant women eating? Nutrient and food group differences by race // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186, № 3: 480-487.
36. Tikkanen M.J., Wahalo K., Ojala S. et al. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Mar 17; 95 (6): 3106-10.
37. Yamamoto S., Komatsu T., Yamamoto T. et al. Long life of Japanese and soybean // VIII Russia-Japan International Medical Symposium. Blagoveshchensk, 2000: 400-401.

Дуянова Ольга Петровна - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "ОГУ имени И.С. Тургенева"

Пальчик Елена Анатольевна - д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "ОГУ имени И.С. Тургенева",

Duyanova Olga - Ph.D., Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology FGBOU VO "OGU named after I.S. Turgenev"

Palchik Elena - MD, professor, head. Department of Obstetrics and Gynecology FGBOU VO "OGU named after I.S. Turgenev"

Глава 2. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии ожоговых инфекций у детей (Занина И.А.)

Термические ожоги являются одной из наиболее сложных и недостаточно изученных проблем, которая привлекает все большее внимание со стороны специалистов теоретической и клинической медицины, практического здравоохранения и органов социальной защиты. В последние годы существует тенденция к росту ожогового травматизма как в быту, так и в следствие увеличения числа катастроф, стихийных бедствий и военных действий. По отношению ко всем травмам ожоги составляют 3,5-4%, а в структуре летальности - 8,3% от всех травм.

Термические ожоги – повреждения тканей от воздействия высокой температуры, приводящие к нарушению барьерной функции кожи. Ожоговая травма нарушает целостность кожи и слизистых оболочек, что приводит к массивной микробной инвазии, а отделяемое ожоговой раны является идеальной средой для развития микроорганизмов. Ожоговые поражения и связанные с ними патологические процессы изучает ожоговая медицина, или комбустиология.

В соответствии с рекомендацией XXVII Всесоюзного съезда хирургов (1960), в нашей стране принята четырехстепенная классификация термических ожогов, в основе которой учитываются патолого-анатомические изменения тканей. Согласно этой классификации, различают ожоги I, II, IIIa, IIIб и IV степени. Ожоги I степени проявляются гиперемией, отеком кожи и болевыми ощущениями, при II степени в результате отслойки эпидермиса появляются пузыри, наполненные желтоватой жидкостью. Принципиальным отличием ожогов I – II степени является отсутствие необратимых изменений в коже. Ожоги IIIa степени – повреждения, при которых частично сохраняется ростковый слой кожи, а при ожогах IIIб степени поражаются все слои кожи, и образуется некротический струп. Ожоги IV степени сопровождаются омертвлением не только кожи, но и глубже расположенных тканей: мышц, сухожилий, костей. В целях рациональной тактики лечения ожоги целесообразно подразделять на поверхностные (I, II, IIIa степени) и глубокие (IIIб, IV степени). При поверхностных ожогах, занимающих до 10–12 % и при глубоких - до 5–6 % поверхности тела, ожог протекает преимущественно локально, при обширных поражениях наблюдается нарушение деятельности

органов и систем, совокупность которых рассматривают как ожоговую болезнь.

Опасность ожогового травматизма заключается в том, что возникающие в результате действия повреждающего агента нарушения в центральной и периферической нервной системе приводят к патологическим реакциям и морфологическим изменениям в сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, иммунной и других системах организма, что в своей совокупности обуславливает развитие ожоговой болезни с ее многогранными клиническими проявлениями. Начиная со стадии поражения кожи и до выздоровления, пострадавшие нуждаются в интенсивном комплексном лечении, включающем инфузионно-трансфузионную терапию, коррекцию катаболических процессов и иммунодепрессии, профилактику инфекционных осложнений и генерализации инфекции.

Тяжесть течения и исход ожоговой болезни у пациентов с термической травмой во многом определяется высоким риском развития гнойно-септических осложнений, которые в 50-80% случаев приводят к гибели больных. Несовершенство защитных реакций и нервной регуляции у детей отражается на клиническом течении болезни. Внедрение инфекции и последующие инфекционные осложнения являются главными критериями ожоговой токсемии и септикотоксемии, которые обуславливают высокую летальность и инвалидизацию детей, перенесших термическую травму ³⁸.

По оценкам отдельных авторов, летальность при ожоговой болезни у детей на стадии ожогового шока составляет 2-5%, токсемии-50-58%, септикотоксемии-36-38%, реконвалесценции- 1-2%.

Существует два основных пути инфицирования ожоговых ран. Первый путь - эндогенное инфицирование (составляет 30 - 50% всей инфекции в хирургии), связанное с микрофлорой необожженной кожи, респираторного тракта, мочевого тракта, гастроинтестинальной микрофлорой и микрофлорой из хронических очагов инфекции. Второй путь инфицирования - экзогенный, который может быть внегоспитальным и госпитальным. Внегоспитальное инфицирование обожженных происходит из внешней среды (воздух, вода, почва и т.д.) или в результате контакта с одеждой, с загрязненными средствами первой помощи и т.д.

Согласно данным R.Z.Wu (1991), бактериальная обсемененность наступает уже в первые часы после термической травмы, а условно-

³⁸ Карваял Х.В. Ожоги у детей/ Х.В. Карваял, Д.Х. Паркс. – М.: Медицина, 1990.

патогенная микрофлора обнаруживается на ожоговой поверхности в первые сутки после получения ожога, что указывает на то, что успешный прогноз антибиотикотерапии ожоговой болезни во многом определяется результатами микробиологической диагностики, включающей выявление патогена в биоптате ожоговой раны.

Следуя алгоритму ведения больных с ожоговой травмой, госпитализированным пациентам с глубокими поражениями необходимым мероприятием является проведение микробиологического исследования культур, выделенных из раневого отделяемого. Стартовая антимикробная терапия (в первые сутки после получения ожога), как правило, носит эмпирический характер, который заключается в использовании максимальных доз современных бактерицидных препаратов в «оптимальных» комбинациях. Получение результатов микробиологического анализа предшествует началу направленной антибиотикотерапии.

Микрофлора ожоговых ран представлена, главным образом, ассоциациями условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом, наиболее часто выделяется комбинация метициллинрезистентного стафилококка и беталактамо-продуцирующих штаммов синегнойной палочки с энтерококками, протеем, кишечной палочкой, грибами и ацинетобактериями.

Этиологическая структура и особенности эпидемиологии ожоговой инфекции во многом зависят от возрастных особенностей пациентов, их социального статуса, преморбидного фона, специфики методов, средств лечения и обследования больных и ряда других факторов.

Самым важным фактором для положительного результата лечения является выбор правильной тактики антибиотикотерапии с учетом степени тяжести травмы, возраста пациента, эпидемиологической ситуации, особенностей клинического течения патологического процесса, а также стоимости лекарственных средств.

Таким образом, при выборе конкретного антибиотика врач-комбустиолог должен учитывать следующие факторы: его антимикробную активность (преимущество имеют препараты бактерицидного действия) в отношении возбудителей инфекции ожоговых ран, оптимальный режим дозирования, высокую биодоступность, возрастные особенности фармакокинетики лекарственного средства, приемлемый профиль безопасности, минимальный уровень лекарственных взаимодействий и др.

В России лекарственное обеспечение является одним из ключевых и затратных элементов системы здравоохранения. С учетом ограниченного

финансирования здравоохранения РФ рациональный выбор и эффективное использование лекарственных препаратов (ЛП) выступают в виде основных тенденций в решении вопросов улучшения лекарственного обеспечения населения и снижения нагрузки на региональные бюджеты.

Качество медицинской и фармацевтической помощи в значительной степени зависит от наличия и доступности ЛП. Обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными ЛП является приоритетной задачей национальной политики в сфере здравоохранения. Вместе с тем, повсеместно наблюдается рост цен на медицинские услуги и ЛП. Сложившаяся ситуация вынуждает искать пути более рационального использования финансовых ресурсов, выделяемых на здравоохранение.

Как показывает международный опыт, одним из наиболее эффективных способов рационального использования бюджета здравоохранения является сочетание компетентного выбора и применения ЛП. Для решения таких задач используются данные фармакоэкономики.

Фармакоэкономика — это отрасль экономики здравоохранения, изучающая клинические и экономические преимущества использования ЛП и схем лекарственной терапии, она обеспечивает возможность научного обоснования выбора тех или иных методов лечения и, таким образом, предоставляет государству и практическому здравоохранению механизмы повышения эффективности использования бюджетных средств, выделяемых на лекарственное обеспечение.

Впервые термин «фармакоэкономика» был введен в 1986 году фармацевтом Рей Тоунсендом (Ray Townsend) на V Конгрессе фармацевтов Канады.

Основным инструментом фармакоэкономики является фармакоэкономический анализ – комплексный клинико-экономический анализ результатов использования медицинских вмешательств. Согласно определению, приведенному в Отраслевом стандарте «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (Приказ МЗ РФ №163 от 27 мая 2002), клинико-экономический анализ – это методология сравнительной оценки качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения на основе комплексного взаимосвязанного учета результатов медицинского вмешательства и затрат на его выполнение.

Фармакоэкономические исследования проводятся непосредственно в медицинских организациях (МО) на разных ступенях оказания фармацевтической и медицинской помощи (амбулаторной, стационарной, полустационарной, на этапе реабилитации). Многие авторы, в том числе Л.В. Кобзарь,

С.А. Кобина, М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимова, Л.Б. Васькова, выделяют пять основных методов фармакоэкономического анализа. Выбор между видами фармакоэкономической оценки определяется целями исследования.

Анализ «стоимости лечения болезни» (COL – cost off illness). Данный анализ не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств и применяется для изучения типичной практики ведения больных. На этом этапе определяют и оценивают реальную стоимость терапии конкретного заболевания с учетом прямых и косвенных затрат, понесенных МО при проведении диагностики и лечения определенного заболевания, при этом в расчет не принимаются результаты оказываемой медицинской помощи.

Расчет затрат, связанных с оказанием медицинской помощи, является одной из наиболее сложных методологических проблем для нашей страны.

К прямым затратам (direct costs), включающим стоимость лечения и расходы на него, относятся затраты на:

- диагностические мероприятия;
- лекарственное лечение;
- лечение сопутствующих заболеваний;
- корректировку побочных эффектов ЛП и их взаимодействий с другими препаратами;
- длительность курса лечения (стоимость пребывания в МО);
- оплату рабочего времени медицинского персонала;
- оперативные вмешательства;
- реабилитацию и др.

Наряду с этим, учитываются косвенные затраты (indirect costs), включающие расходы, связанные с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием или же с производственными потерями, которые несут ухаживающие за пациентом члены его семьи или друзья. Они измеряются через потерю рабочего времени пациентом и его близкими.

Зная сумму «стоимостей лечения болезни» в отдельных МО, а также соответствующие статистические и эпидемиологические данные, можно определить необходимые ресурсы для здравоохранения.

Анализ «затраты - эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis) является основным методом фармакоэкономического анализа. Он подразумевает соотношение затрат с полученными результатами и сравнение двух и

более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляют в виде «натуральных» показателей клинической эффективности или числа лет сохраненной жизни. Данный анализ базируется на расчете соотношения «затраты - эффективность» (CER – cost-effectiveness ratio) путем деления средней стоимости курса лечения на процент его клинического успеха. Анализ по критерию «затраты - эффективность» выполняется в том случае, если двумя или более медицинскими вмешательствами различной степени эффективности преследуется одна и та же лечебная цель. Такой анализ позволяет учесть как расходы, так и эффективность (исходы) лечебных мероприятий. Обычно он состоит из двух этапов: 1) анализ результатов медицинских вмешательств, цель которого состоит в определении размера средних или предельных расходов на одного пациента; 2) расчет и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из рассматриваемых вариантов лечения пациента. Усредненная эффективность затрат рассчитывается путем измерения затрат, необходимых для достижения заранее определенного конечного результата (такого, как «успешно излеченный пациент») по каждому из альтернативных вариантов лечения. Если в результате расчетов оказывается, что какой-либо вариант лечения более эффективен и обходится дешевле, то он признается в качестве доминирующей альтернативы.

Анализ «минимизации затрат» (CMA – cost-minimization analysis). Определяется реальная минимальная стоимость терапии при одинаковой эффективности различных методов лечения. В этом случае в предварительных клинических исследованиях доказывалось, что оба метода (или оба ЛП) имеют одинаковую терапевтическую эффективность. Положительным моментом использования метода расчета минимизации затрат является возможность сопоставления альтернативных медицинских технологий и выбор наиболее дешевых. Вместе с тем, такой подход мало применим в практике, так как достаточно редко можно встретить альтернативные технологии, обладающие идентичными клиническими эффектами и различающиеся исключительно стоимостью.

Анализ «затраты - утилитарность (полезность)» (CUA – cost-utility analysis). Этот анализ используют, когда лечение связано с улучшением качества жизни. Результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи. В качестве косвенного критерия полезности наиболее часто используют качество жизни пациента и показатель «сохраненные годы жизни с поправкой на качество жизни». Этот тип анализа особенно важен в тех случаях, когда результаты

клинически эффективного лечения могут резко изменить социальный статус пациента. Следует отметить, что в последние годы резко возрос интерес к исследованию качества жизни больного, определяющему ценность ЛП, не выражаемую в деньгах (например, качество жизни онкологического больного, который принимает одновременно цитостатические и биологические препараты по сравнению с лечением только цитостатическими препаратами).

Анализ «затраты – выгода (прибыль)» (CBA – cost-benefit analysis). Предполагает оценку как затрат, так и эффективности терапии в денежном выражении. Это единственный вариант истинно экономического анализа. Рекомендуются представлять результаты анализа «затраты-выгода» в виде либо показателя соотношения выгоды и затрат, либо абсолютной разницы между затратами и выгодой в денежном выражении. Поскольку CBA сравнивает только денежные значения, то он может быть применен для сравнения программ здравоохранения, имеющих различные цели.

При использовании различных видов фармакоэкономической оценки выявляется наиболее дешевый вариант лечения или наиболее эффективный, а также устанавливается общая стоимость лечения болезни с учетом всех видов затрат. Проведенный анализ частоты использования различных видов фармакоэкономического анализа показал, что анализ CEA применяется в 50% случаев, CMA – в 30% , CBA – в 15% и CUA – в 5%. В настоящее время используют дополнительный метод фармакоэкономического анализа – моделирование, который представляет собой компиляцию данных, полученных из различных источников об эффективности лечения ³⁹.

Целью исследования явилась разработка научно-обоснованных методических подходов к оптимизации лекарственной помощи детям с термической травмой на основе результатов фармакоэкономического анализа.

Для проведения адекватной эмпирической и направленной антибиотикотерапии термических ожогов у детей важно знать ассортимент антибактериальных препаратов, обладающих эффективностью против спектра возбудителей инфекционного процесса. Этому способствует анализ локальных данных по мониторингу ведущей микрофлоры ожоговых ран и ее антибиотикочувствительности, а также контент-анализ источников информации о фармакологическом действии антибиотиков по признаку спектра их антибактериального действия.

³⁹ Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев. – М.:Изд-во «Ньюдиамед», 2004

В качестве **объектов исследования** были использованы обобщенные показатели деятельности Бюджетного учреждения здравоохранения «Воронежская областная детская клиническая больница №2» (БУЗ ВОДКБ №2) за два года.

Результаты ретроспективного анализа данных микробиологической диагностики возбудителей из раневого отделяемого 529 пациентов отделения комбустиологии и торакальной хирургии показали, что в этиологической структуре инфекций у детей с ожоговой травмой преобладают следующие виды возбудителей: *Staphylococcus aureus* MS (MS-метициллинчувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus spp. viridans*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus haemolyticus* и прочие.

Успех антибактериальной терапии зависит от правильного выбора антибиотика, который возможен только при наличии информации о чувствительности предполагаемого возбудителя. В то же время, в большинстве случаев терапия начинается эмпирически, в связи с чем необходимо располагать локальными данными по эпидемиологии антибиотикорезистентности.

Исследование чувствительности микроорганизмов к антибиотикам осуществляется для решения следующих задач:

- обоснование целенаправленной антибактериальной терапии для лечения конкретной инфекционной патологии отдельным пациентам;
- обоснование эмпирической терапии отдельных нозологических форм инфекционных болезней в пределах лечебных учреждений или географических регионов;
- осуществление наблюдения за распространением антибиотикорезистентности в отдельных учреждениях или географических регионах;
- исследование новых химических соединений на наличие антибактериальной активности.

Согласно действующим методикам, антибиотикочувствительность микроорганизмов в БУЗ ВОДКБ №2 определяется диско-диффузионным методом.

Нами изучены локальные показатели антибиотикочувствительности ведущих возбудителей ожоговых инфекций на базе данных БУЗ ВОДКБ №2 за два года (таблица 2.1).

Таблица 2.1

Чувствительность возбудителей ожоговой инфекции у детей к антибиотикам по данным БУЗ ВОДКБ №2

Микроорганизмы*	Количество штаммов	Количество штаммов (%), чувствительных к			
		ванкомицину	гентамицину	оксациллину	цефазолину
<i>Staphylococcus aureus</i> MS	96	100,0	93,4	92,7	66,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	74	100,0	74,6	47,0	93,2
<i>Streptococcus spp viridans</i>	45	100,0	77,0	31,2	76,0
<i>Enterococcus faecium</i>	39	96,4	0	0	0
Всего	254	99,0	70,9	54,3	65,7

Примечание: * В таблицу вошли наиболее часто встречаемые штаммы возбудителей ожоговой инфекции у детей.

Как следует из таблицы 2.1, наибольшая чувствительность у грамположительной микрофлоры отмечена к гликопептидному антибиотику ванкомицину, причем *Enterococcus faecium* к остальным препаратам резистентен. В меньшей степени возбудители чувствительны к гентамицину, цефазолину и оксациллину.

Следует отметить, что выбор антибиотиков обусловлен не только степенью их активности в отношении определенных возбудителей, но и спектром действия препарата, поскольку избыточный по спектру антибиотик способствует селекции устойчивой микрофлоры и, как правило, оказывается неоправданно дорогим.

На основании полученных данных и результатов проведенного контент-анализа источников информации о фармакологическом действии антибиотиков по признаку спектра их антибактериального действия нами проанализирован ассортимент антибактериальных препаратов, назначаемых для лечения инфицированных ожогов у детей в БУЗ ВОДКБ №2 (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Чувствительность основных возбудителей ожоговой инфекции к антибактериальным препаратам

антибиотик возбудитель	амикацин	ампициллин	ампиокс	бензилпенициллин	ванкомицин	гентамицин	канамицин	линкомицин	цефепим	мидекамицин	карбенициллин	амоксциллин/ клавуланат	цефоперазон	цефазолин	цефотаксим	цефтазидим	цефтриаксон	оксациллин
Staphylococcus aureus MS	++	+	+	+	++	++	+	+	++	+	+	++	+	++	++	+	++	++
Staphylococcus epidermidis	++	+	+	+	++	++	+	+	++	+	+	++	+	++	++	+	++	++
Streptococcus spp viridans	+	++	++	+	++	+	-	+	++	++	+	++	+	++	++	+	++	++
Enterococcus faecium	-	+	+	-	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Примечание:

«++» - возбудитель чувствителен к препарату;

«+» - возбудитель умеренно чувствителен к препарату;

«-» - возбудитель нечувствителен к препарату.

Таким образом, анализ этиологической структуры и антибиотикочувствительности типичных возбудителей ожоговой инфекции позволяет адекватно оценить стартовую антимикробную терапию, назначаемую пациентам, обеспечивает выбор рациональной направленной антибиотикотерапии и предоставляет возможность предположить эффективность ассортимента применяемых для лечения раневой инфекции антибиотиков при проведении фармакоэкономического исследования.

Назначения врача определяются уровнем его знаний, клиническим опытом, привычками и наличием достоверной информации о ЛП. Результатом взаимодействия этой сложной многокомпонентной системы может быть нерациональное использование ЛП.

С целью выявления особенностей и факторов, влияющих на эмпирическую антибиотикотерапию детей с термической травмой, проведено социологическое исследование врачей-комбустиологов методом экспертных оценок.

Инструментом метода явилась специально разработанная анкета, содержащая:

- инструкцию по заполнению;
- сведения о точке опроса (месте проводимого анкетирования);
- сведения об эксперте, характеризующие его профессиональный уровень и позволяющие определить его компетентность по тестируемому ассортименту антибиотиков;
- блок вопросов, позволяющих дать врачами-комбустиологами экспертную оценку эффективности и частоты назначения антибиотиков;
- вопросы, определяющие наиболее важные свойства антибиотиков при их назначении детям и факторы, влияющие на выбор препаратов для стартовой антибиотикотерапии.

Ввиду того, что назначение антибактериальных препаратов при стартовой терапии определяется, главным образом, тяжестью термической травмы, мы выделили в тестируемом ассортименте препаратов две группы: для лечения поверхностных и глубоких ожогов.

Для получения репрезентативных данных важно правильно подобрать группу экспертов в качественном и в количественном составе. С этой целью необходимо определить ее структуру, профессиональный уровень и компетентность входящих в состав группы экспертов. Число экспертов, как правило, определяют статистическим методом и, по данным литературы, оно должно составлять не менее шести специалистов.

Однако в нашем случае анкетирование представлялось возможным только среди четырех врачей отделения комбустиологии БУЗ ВОДКБ №2. Данный факт объясняется тем, что, в соответствии с установленными нормативами (Приказ МЗ РСФСР №54 от 3 апреля 1991 г. «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию медицинской помощи пострадавшим от ожогов в РСФСР»), в ожоговом отделении на 30 коек выделяется одна должность врача-хирурга на восемь коек и одна должность заведующего отделением, врача-хирурга, на 40 коек.

Таким образом, на территории Воронежской области экспертами в сфере оказания медицинской помощи детям с ожоговой болезнью могут быть четыре врача-комбустиолога БУЗ ВОДКБ №2.

После заполнения и сбора информации, анкеты подвергали статистической обработке.

Согласно полученным в процессе очного и заочного анкетирования данным, в социологическом исследовании приняли участие врачи-комбустиологи с большим опытом практической деятельности в данной области медицины, о чем свидетельствует средний стаж работы в ожоговом отделении, равный 21 году. Среди опрошенных врачей двое имеют высшую квалификационную категорию.

В связи с тем, что один из разделов анкеты содержит оценку эффективности и частоты назначения антибиотиков системного действия детям с термическими ожогами, мы сочли необходимым осуществить статистическую обработку ответов респондентов с применением метода «средневзвешенной оценки», который учитывает профессиональную компетентность каждого эксперта.

Ниже представлена балльная шкала, применяемая для оценки профессиональных данных участников опроса.

Стаж работы по данной специальности:

- до 5 лет – 1 балл;
- от 6 до 10 лет – 2 балла;
- от 11 до 20 лет – 3 балла;
- от 21 до 30 лет – 4 балла;
- свыше 31 года – 5 баллов.

Кроме этого было учтено наличие ученой степени, квалификационной категории и занимаемой должности респондентов:

- ученая степень кандидата медицинских наук – 2 балла;
- ученая степень доктора медицинских наук – 3 балла;
- 2-я квалификационная категория – 1 балл;
- 1-я квалификационная категория – 2 балла;
- высшая квалификационная категория – 3 балла;
- должность заведующего отделением – 3 балла.

Выполнение научных исследований и осуществление преподавательской деятельности позволяло каждому респонденту получить еще по одному баллу за каждый характеризуемый признак.

Оценка профессиональной компетентности каждого эксперта (K_j) определялась суммированием баллов по всем перечисленным признакам. Согласно используемым нами критериям, максимально респондент мог получить 16 баллов.

Данные профессионализма врачей-комбустиологов представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Данные профессионализма врачей-комбустиологов

№ эксперта	Баллы
1	$K_1=5+3=8$ баллов
2	$K_2=4+3+3=10$ баллов
3	$K_3=2+1=3$ балла
4	$K_4=3+2=5$ баллов

Для расчета средневзвешенной оценки антибиотиков мы применили следующие количественные критерии, позволяющие характеризовать мнения врачей:

- эффективный и часто назначаемый антибиотик – 10 баллов;
- эффективный и редко назначаемый антибиотик – 7,5 балла;
- малоэффективный, часто назначаемый антибиотик – 5 баллов;
- малоэффективный и редко назначаемый антибиотик – 2,5 балла;
- неэффективный и часто назначаемый антибиотик – 2 балла;
- малоэффективный и неназначаемый антибиотик – 1,5 балла;
- неэффективный и редко назначаемый антибиотик – 1 балл;
- неэффективный и неназначаемый антибиотик – 0 баллов.

Оценка каждого антибиотика определялась с учетом профессиональной компетенции экспертов по формуле:

$$C_{ij}=A_{ij} \times K_j, \quad \text{где} \quad (1)$$

C_{ij} - оценка i -го антибиотика j -тым экспертом с учетом его компетентности;

A_{ij} - оценка i -го препарата j -тым экспертом;

K_j - компетентность j -го эксперта.

После определения оценок i -го антибиотика по всем анкетам рассчитывали средневзвешенную оценку (C_i) каждого препарата по формуле:

$$C_i = \sum_{j=1}^n A_{ij} \times K_j / \sum_{j=1}^n K_j = \sum_{i=1}^n C_{ij} / \sum_{j=1}^n K_j. \quad (2)$$

Результаты расчета значений средневзвешенной оценки тестируемой нами номенклатуры антибиотиков приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Результаты расчета средневзвешенной оценки антибиотиков системного действия для лечения инфицированных ожогов у детей

Антибиотик (МНН)	Средневзвешенная оценка
1. Поверхностные ожоги	
Амикацин	1,7
Амоксициллин / клавулоновая кислота	6,8
Ампициллин	2,8
Бензилпенициллин	0,6
Ванкомицин	0,1
Гентамицин	4,3
Меропенем	7,5
Оксациллин	5,1
Цефепим	7,5
Цефазолин	7,5
Цефоперазон	7,5
Цефоперазон/сульбактам	7,5
Цефотаксим	9,2
Цефтазидим	5,1
Цефтриаксон	7,5
2. Глубокие ожоги	
Амикацин	4,1
Амоксициллин / клавулоновая кислота	6,8
Ампициллин	2,3
Бензилпенициллин	0,1
Ванкомицин	7,5
Гентамицин	2,5
Меропенем	7,5
Оксациллин	4,1
Цефепим	7,5
Цефазолин	2,5
Цефоперазон	7,5
Цефоперазон/сульбактам	7,5
Цефотаксим	10,0
Цефтазидим	6,8
Цефтриаксон	10,0

Полученные средневзвешенные оценки с учетом компетентности респондентов являются показателями для дальнейшего анализа и градуировки.

Нами использован статистический метод группировки результатов по формуле:

$$i = (X_{\max} - X_{\min}) / k, \quad \text{где} \quad (3)$$

i – величина интервала (шаг);

k – число групп (в нашем исследовании $k=3$);

X_{\max} – максимальное значение признака в группе;

X_{\min} – минимальное значение признака в группе.

Подставив значения в формулу, получили шаг (величину интервала), равный 3 в случае терапии поверхностных ожогов и 3,3 при лечении глубоких ожогов.

При группировке всех значений средневзвешенных оценок по трем группам, выделили следующие интервалы, которые представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Показатели интервалов средневзвешенных оценок

№ группы	Название группы и входящие в нее антибиотики (МНН)	Интервал	Количество ЛП	
			Абс.	Доля, %
1. Поверхностные ожоги				
1	Малозффективные ЛП амикацин, ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин	0,1-3,1	4	26,7
2	Эффективные ЛП гентамицин, оксациллин, цефтазидим	3,2-6,2	3	20,0
3	Высокоэффективные ЛП амоксициллин/клавуланат, меропенем, цефепим, цефазолин, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтриаксон	6,3-9,3	8	53,3
2. Глубокие ожоги				
1	Малозффективные ЛП ампициллин, бензилпенициллин, гентамицин, цефазолин	0,1-3,4	4	26,7
2	Эффективные ЛП амикацин, амоксициллин/клавуланат, оксациллин, цефтазидим	3,5-6,8	4	26,7
3	Высокоэффективные ЛП ванкомицин, меропенем, цефепим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтриаксон	6,9-10,2	7	46,6

По результатам группировки средневзвешенных оценок проведена градуировка исследуемого ассортимента антибиотиков системного действия следующим образом:

1. ЛП, имеющие оценки в пределах 0,1-3,1 и 0,1-3,4 балла, пользуются малым спросом у врачей, поэтому эмпирическое назначение их в качестве стартовой терапии термических ожогов у детей может быть неэффективным. В их числе: амикацин, ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин – для лечения поверхностных ожогов и ампициллин, бензилпенициллин, гентамицин, цефазолин – для лечения глубоких поражений.

2. ЛП, имеющие оценки в пределах: 3,2-6,2 и 3,5-6,8 балла. Они характеризуются как достаточно эффективные препараты, но уступающие по своим свойствам антибиотикам третьей группы (например, чаще вызывающие побочные реакции). К ним относятся: гентамицин, оксациллин и цефтазидим для лечения поверхностных травм и амикацин, амоксициллин/клавулоновая кислота, оксациллин и цефтазидим для терапии глубоких ожогов.

3. ЛП, получившие средневзвешенные оценки в пределах 6,3-9,3 и 6,9 – 10,2 балла. Эта группа препаратов характеризуется как имеющая «авторитет» у экспертов и «благоприятные» свойства. Медицинской организации рекомендуется планировать перспективные закупки с учетом ассортимента антибиотиков, вошедших в данную группу: амоксициллин/клавулоновая кислота, меропенем, цефепим, цефазолин, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтриаксон – для терапии поверхностных ожогов; ванкомицин, меропенем, цефепим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтриаксон – для лечения глубоких ожогов. Отметим, что цефотаксим и цефтриаксон выделены экспертами максимальными оценками.

В ходе выполнения социологического исследования определены основные требования врачей-комбустиологов к антибиотикам. Если их расположить в порядке убывания значимости, то образуется следующая последовательность:

1. эффективность;
2. отсутствие побочных эффектов;
3. способ применения;
4. взаимодействие с другими препаратами;

5. форма выпуска и дозировка;
6. страна-производитель;
7. цена.

Как показали результаты анкетирования, наиболее важными факторами при выборе антибиотиков для стартовой терапии термических ожогов у детей врачи считают практический опыт применения, активность в отношении наиболее частых возбудителей инфекции и сочетаемость с препаратами других фармакотерапевтических групп.

На основании полученных результатов проведен фармакоэкономический анализ фактической терапии термических ожогов у детей в условиях стационара.

Рациональная тактика антибиотикотерапии предусматривает обоснованный подход с клинической и экономической точек зрения, причем стоимость ЛП имеет немаловажное, а порой и определяющее значение при планировании антибактериальной терапии в стационаре. Назначение антибиотика с более низкой закупочной ценой не всегда приводит к уменьшению стоимости терапии, так как у этого препарата могут быть высокие затраты, связанные с его введением либо с большей токсичностью и меньшей эффективностью. В результате использование режимов антибактериальной терапии, кажущихся более дешевыми в определенный момент, в перспективе может привести к существенному увеличению расходов медицинского учреждения на профилактику и лечение инфекционной патологии.

Поскольку предметом нашего исследования является терапия ожоговых инфекций у детей, лечение которых осуществляется в стационарных условиях, то плательщиком выступают медицинские организации и другие структуры, несущие финансовые обязательства в сфере оказания медицинских услуг населению.

Принимая во внимание данный факт, актуальным представляется обоснование прямых медицинских затрат на проведение антибиотикотерапии, к которым относятся следующие экономические составляющие расходов:

- закупочная стоимость антибиотика;
- стоимость средств, необходимых для выполнения процедуры введения препарата (ваты, спирта, шприцев, катетеров, стерильных перчаток и др.);
- стоимость биохимических анализов, проводимых с целью контроля за токсическим действием препарата;

- стоимость ЛП для лечения побочных реакций;
- стоимость процедуры утилизации расходного материала;
- стоимость необходимых сопутствующих препаратов.

Среди шести категорий затрат лишь для четырех может быть проведена абсолютная оценка стоимости, причем оценить трудозатраты медицинского персонала на введение препаратов, контроль за токсическим действием антибиотика и утилизацию расходного материала возможно только относительно альтернативной тактики лечения ввиду отсутствия эффективных методик количественной оценки их стоимости.

Специфика антибактериальных препаратов заключается в том, что их выбор при назначении пациенту обусловлен степенью их эффективности относительно предполагаемого возбудителя инфекции, то есть рациональный выбор схемы антибиотикотерапии является ситуационно зависимым. Исходя из этого, для антибиотиков целесообразно проводить фармакоэкономическую оценку затрат на один метод лечения без сравнения его с каким-либо другим, то есть с помощью анализа «стоимость лечения заболевания», который основывается на учете затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения определенного заболевания, но при этом не принимаются в расчет результаты оказываемой медицинской помощи.

Полученная информация может оказаться полезной для организаторов здравоохранения и страховых компаний, поскольку она определяет общие стоимостные границы заболевания, выход за пределы которых свидетельствует либо о неполноценности проводимого лечения, либо о его избыточности.

Методом поиска быстрых и эффективных решений в условиях ограниченного финансирования является фармакоэкономическое моделирование, предусматривающее использование дизайна применительно к этиологическим или патогенетическим факторам заболевания.

Использование данного метода оправдано в случаях, когда затруднена сравнительная оценка стоимости и эффективности лечения антибиотиками из-за влияния временного фактора и вероятной резистентности микроорганизмов, когда нет возможности в проведении клинических исследований или при необходимости сделать заключение о целесообразности применения ЛП у пациентов, не включавшихся ранее в исследование. Метод моделирования используется и в случае появления на региональном

фармацевтическом рынке новых антибиотиков, когда следует оперативно оценить финансовые затраты при их использовании.

Анализ фактических затрат на лекарственное обеспечение детей с термическими ожогами осуществлялся на базе отделения комбустиологии БУЗ ВОДКБ №2 г. Объектом исследования послужили результаты выкопировки из 317 историй болезни пациентов.

Изучение историй болезни позволило определить ассортимент антибактериальных средств системного действия, часто назначаемых детям с термическими ожогами, и провести оценку лекарственной терапии в зависимости от объемов и частоты назначений антибиотиков, степени, площади ожогов и других факторов.

В связи с тем, что ожог представляет собой достаточно специфическую патологию с точки зрения установления диагноза (для каждого больного оценивается степень ожогового поражения и его площадь в процентах), возникают некоторые трудности с разделением пациентов на группы для фармакоэкономического анализа и последующей разработки практических рекомендаций по оптимизации терапии термических ожогов. Важным механизмом в данном случае является выделение клинико-статистических групп (КСГ).

В нашем исследовании формирование КСГ осуществлялось на основе классификации термических ожогов по степени, площади поражения и локализации повреждения с применением статистических методов регрессионного и кластерного анализов.

На первом этапе методом множественного регрессионного анализа нами была установлена зависимость длительности госпитализации детей с термическими ожогами от следующих факторов: возраст/пол, этиология травмы, степень и площадь ожога (таблица 2.6). Регрессионный анализ был проведен в системе STATISTICA версии 6.0 для Windows, модуль «multiple regression».

Таблица 2.6

Факторы, влияющие на длительность госпитализации пациентов с термическими ожогами

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	3,30322	2,35612	1,40198	0,1619
Возраст- пол	0,645274	0,30457	2,11864	0,0349*
Этиология-локализация	-0,300274	0,402684	-0,745682	0,4564
Пол	0,42845	0,767805	0,558019	0,5772
Возраст	0,0150296	0,00979051	1,53512	0,1258
Этиология	0,336065	0,187802	1,78946	0,0745*
Степень ожога	1,9361	0,200433	9,65957	0,0000**
Площадь ожога локализация	0,519012	0,0657317	7,89591	0,0000**
локализация	0,0934909	0,173841	0,537796	0,5911

Примечание:

R^2 (коэффициент детерминации) = 48,5513 %

*–достоверность влияния показателя 90%,

** – достоверность влияния показателя 99,9%

Во многих исследованиях часто приходится решать задачу по установлению факторов, влияние на которые можно оказать лишь опосредованно через управление другими факторами. Такая задача чаще всего решается методами корреляционного и регрессионного анализа. Количественно оценить тесноту связей между показателями позволяет коэффициент детерминации, который дает возможность определить «полезность» факторных признаков при построении уравнений множественной регрессии. При установлении статистической зависимости величины не связаны функционально, но как случайные величины заданы совместным распределением вероятностей. Исследование взаимосвязи случайных величин относится к теории корреляции, а исследование зависимости случайных величин приводит к моделям регрессии и регрессионному анализу.

Как следует из таблицы 2.6, значительная связь присутствует между длительностью госпитализации детей с термическими ожогами и такими факторными признаками, как степень и площадь поражения. Меньшая взаимосвязь отмечена для этиологии ожога и возраста/пола пострадавших.

Полученные данные были использованы для определения количества и характеристик клинико-статистических групп.

На втором этапе исследования проведено деление объектов на группы с помощью иерархического кластерного анализа в системе STATISTICA версии 6.0 для Windows. Уточним, что в данном исследовании

объектами явились данные 317 пациентов с термическими ожогами различной степени, площади, этиологии и локализации.

Кластерный анализ – способ группировки многомерных объектов, основанный на представлении результатов отдельных наблюдений точками подходящего геометрического пространства с последующим выделением групп этих точек.

В иерархическом кластер-анализе первоначально каждый объект считается отдельным кластером (таксоном). Далее два ближайших объекта объединяются и образуют новый класс, при этом определяются расстояния от этого класса до всех остальных объектов, и размерность матрицы расстояний сокращается на единицу. Аналогичная процедура повторяется, пока все объекты не войдут в один класс ⁴⁰.

Исходные выборки эмпирических данных с помощью пакета компьютерных программ STATISTICA были представлены в виде матрицы «объект-признак», где строками служат исследуемые объекты, а столбцами – их признаки (пол-возраст, этиология-локализация, степень-площадь), достаточность которых подтверждается результатами проведенного регрессионного анализа.

Для процедуры анализа важно выбрать правило объединения (amalgamation (linkage) rule), то есть способ определения межкластерного расстояния. В нашем исследовании в качестве геометрической меры близости объектов было выбрано Евклидово расстояние (Euclidean distance), которое вычислялось методом невзвешенной попарно-групповой средней (unweighted pair group average).

Таким образом, кластеризация производится машинным способом при условии, что исследователь формирует исходные данные, выбирает расстояние и задает параметры классификации.

В результате распределения эмпирических данных в виде точек многомерного метрического пространства с определенными координатами получены три горизонтальные дендрограммы (графа), которые наглядно представляют иерархическую структуру, порожденную матрицей сходства и правилом объединения объектов в кластеры. На этих дендрограммах каждое деление вертикальных осей соответствует одному из объектов (с1, с2, ...), горизонтальные оси соответствуют расстоянию, на котором эти объекты объединяются в кластеры.

⁴⁰ Жижин К.С. Медицинская статистика / К.С. Жижин. – Ростов н/Д: Феникс, 2007

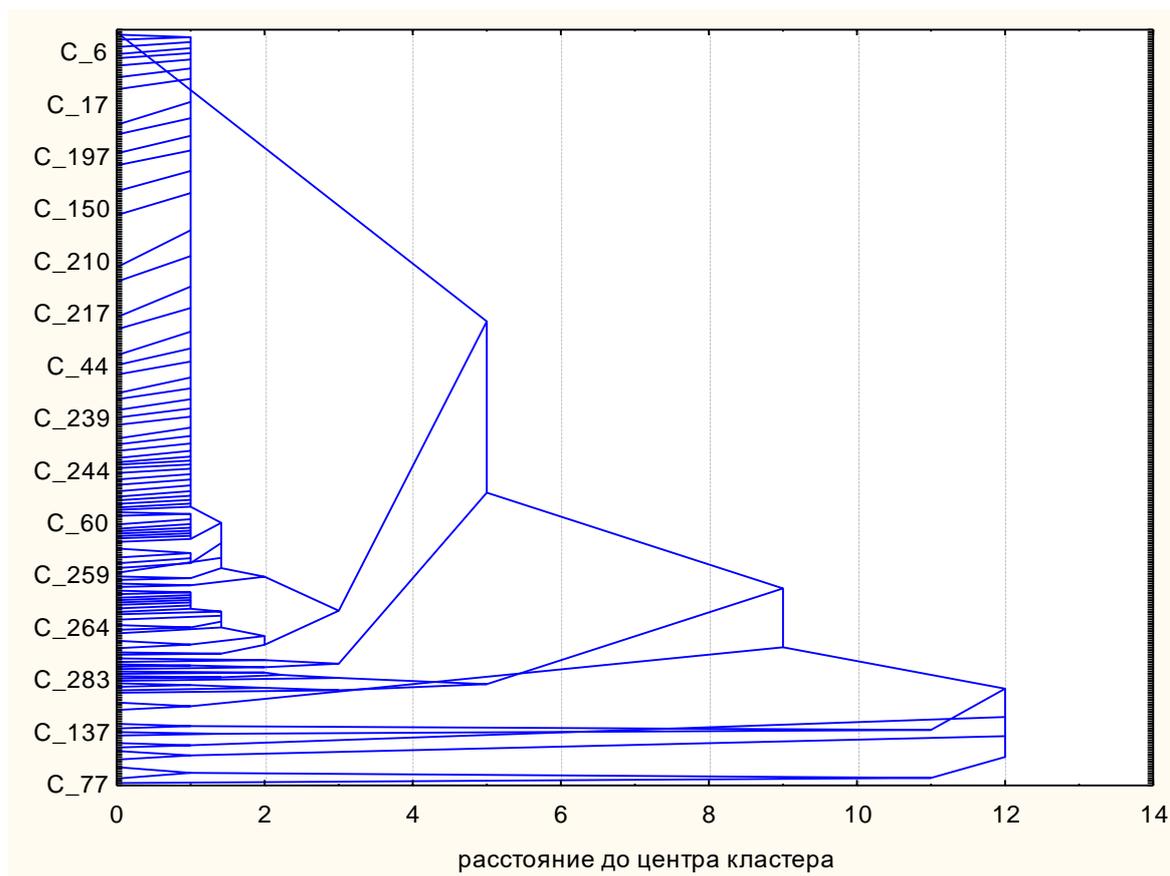


Рисунок 2.1. Граф кластеризации для показателей пола и возраста

Так, для каждого узла в графе можно видеть величину расстояния, для которого соответствующие элементы объединяются в новый единственный кластер. По вертикали расположены порядковые номера исследуемых объектов. В основной части диаграммы находится «дерево», иллюстрирующее степень сходства объектов.

Интерпретация результатов кластеризации объектов по показателям пола и возраста (рис. 2.1) позволила выделить пять основных кластеров. На этом этапе следует помнить, что субъективное разделение ветвей «дерева» и выделение кластеров одного уровня зависит от представлений исследователя о «правильной» структуре данных. Чтобы уменьшить такую субъективность необходимо выделять кластеры, между которыми наибольшее расстояние. На полученной дендрограмме для 317 наблюдений наибольшие расстояния отмечены между пятью группами объектов, которые в дальнейшем будут выделены в качестве КСГ.

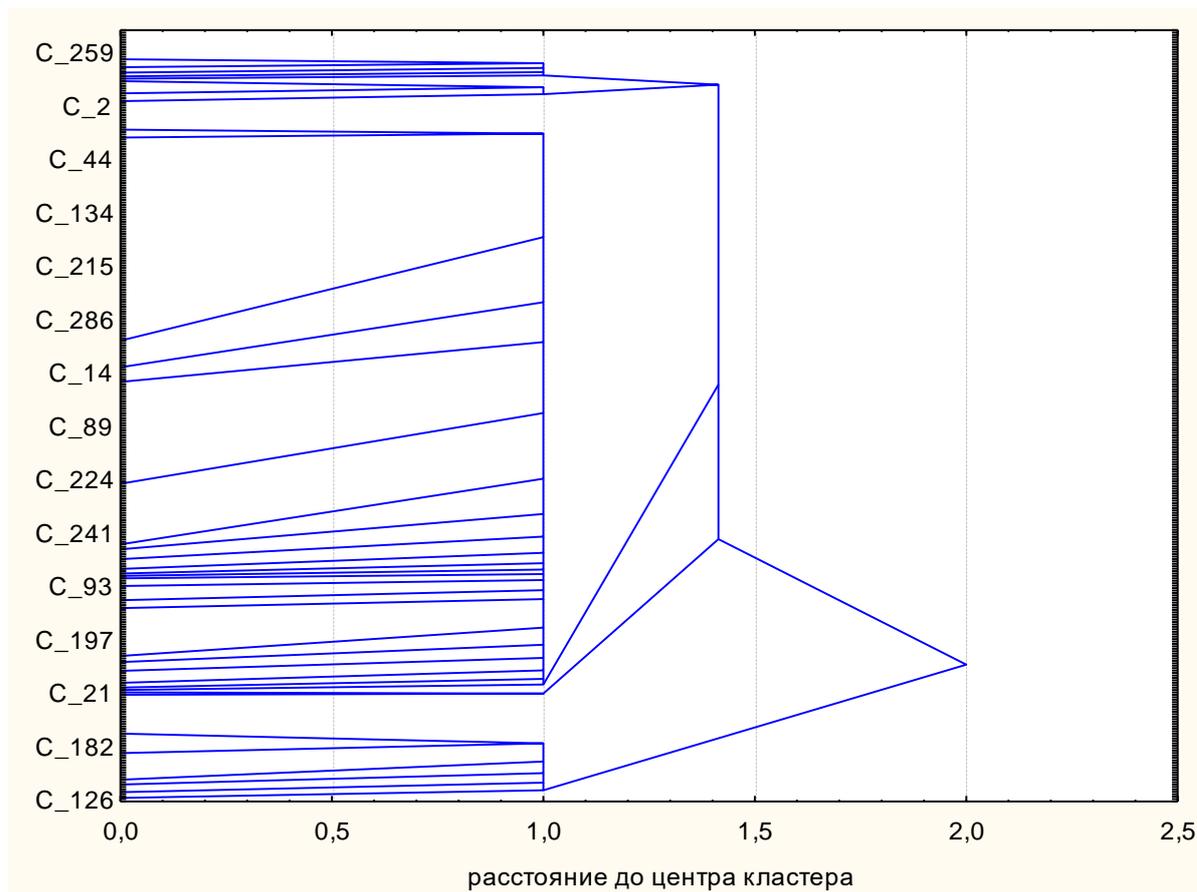


Рисунок 2.2. Граф кластеризации для показателей этиологии и локализации

Иерархическая классификация исследуемых объектов по признакам этиологии и локализации термических ожогов (рис. 2.2) также установила пять кластеров пациентов.

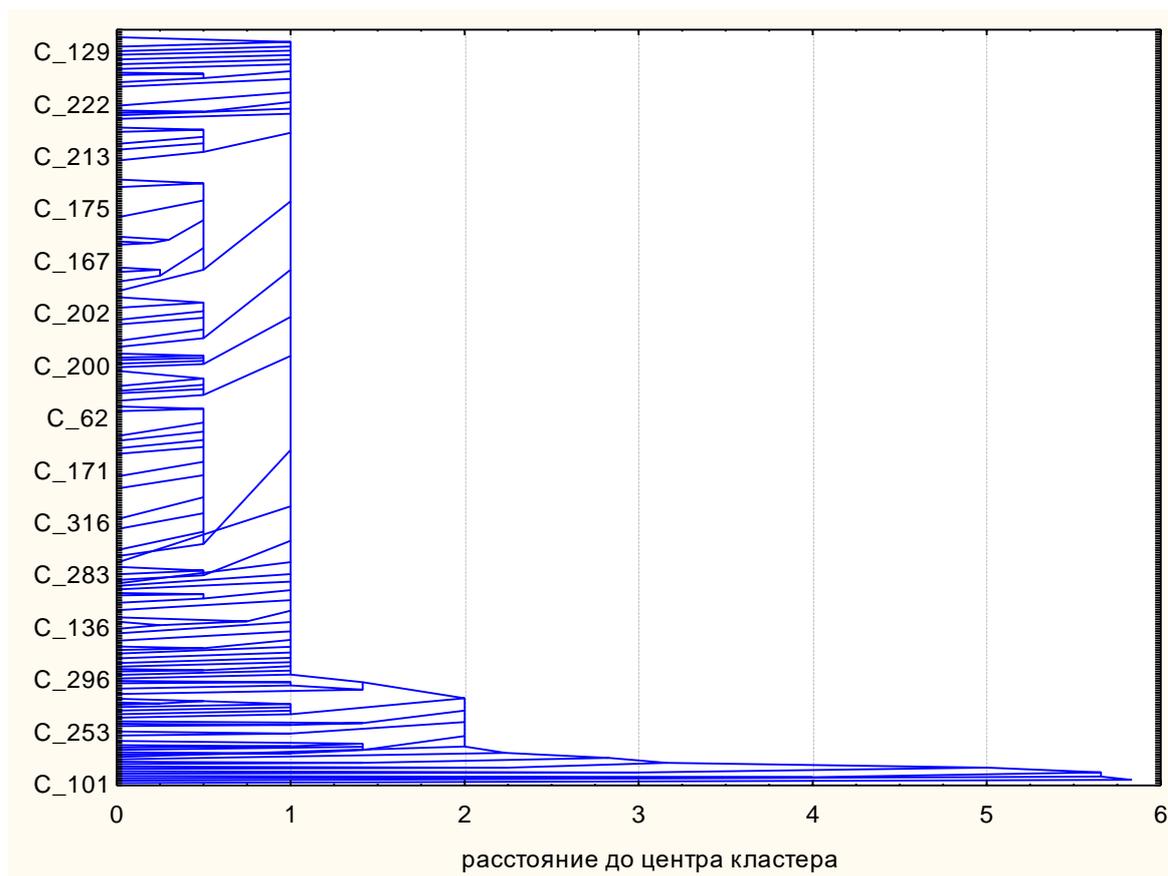


Рисунок 2.3. Граф кластеризации для показателей степени и площади

Как следует из рисунка 2.3, отнесение объектов к одному из пяти кластеров имеет в основе дифференцированные показатели степени и площади термического поражения, которые, в свою очередь, зависят от этиологии травмы, ее локализации и половозрастной характеристики пострадавших. Таким образом, предварительным этапом выделения и обоснования КСГ является обобщение результатов проведенной кластеризации по всем шести признакам.

Определить границы клинико-статистических групп, соответствующих пяти кластерам, представилось возможным за счет выделения таксонов одного порядкового номера с верхней границей расстояния до центра кластера, равной 0,5 (данное значение определено эмпирически). Ввиду того, что показатель расстояния до центра кластера для таксономического анализа по признакам пола и возраста в большинстве случаев не попадает в допустимые границы, принято решение не учитывать его при обосновании параметров КСГ.

Ниже представлены результаты проведенного анализа в виде характеристик пяти КСГ, объединяющих детей с термическими ожогами различной этиологии, степени, площади и локализации:

- первая группа – контактные термические ожоги II, III а,б степени общей площадью поражения 0,5-2%, локализация: верхние конечности, нижние конечности, ягодицы;
- вторая группа – термические ожоги I, II, IIIа,б степени площадью 1-5%, этиологический фактор – горячий чай/кофе, локализация: туловище, преимущественно передняя поверхность грудной клетки;
- третья группа – термические ожоги нижних конечностей II, IIIа,б степени площадью поражения 1-5%, этиологический фактор – кипяток;
- четвертая группа – комбинированные термические ожоги II, IIIа,б, IV степени площадью поражения 5-40%, этиологический фактор- кипяток;
- пятая группа – термические ожоги верхних конечностей II, IIIа,б степени площадью поражения 1-5%, этиологический фактор – кипяток.

Учитывая то, что каждая КСГ объединяет в себе схожих между собой пациентов, которые отличаются степенью тяжести травмы и потреблением лекарственных препаратов, результаты проведенного кластер-анализа в дальнейшем послужили основой фармакоэкономического анализа с целью оптимизации лекарственной помощи детям с термической травмой в условиях стационара.

В качестве инструментария фармакоэкономического анализа нами были выбраны следующие критерии:

- сравнительная оценка ассортимента назначаемых антибиотиков по стоимости, объему и частоте назначений;
- анализ соотношения объема и частоты назначений для каждого препарата;
- длительность госпитализации пациентов с термическими ожогами как показатель, позволяющий оценить эффективность антибиотикотерапии;
- анализ степени влияния стоимости курса антибиотикотерапии и объема назначений препаратов на длительность госпитализации пациентов в отделении комбустиологии;
- анализ степени влияния стоимости курса антибиотикотерапии и объема назначений препаратов на длительность госпитализации пациентов внутри выделенных клинико-статистических групп.

Ретроспективный анализ 317 историй болезни детей с термическими ожогами, проходивших лечение на базе отделения комбустиологии БУЗ ВОДКБ №2, позволил определить ассортимент антибиотиков, часто назначаемых пациентам, и рассмотреть схемы антибиотикотерапии с учетом объема, частоты назначений и общей стоимости курса терапии. Распределить антибиотики по степени дороговизны позволила разработанная методика «Сравнительный рейтинг антибиотиков», которая была реализована с помощью программы Microsoft Office Excel. Полученные результаты приведены в таблице 2.7.

Таблица 2.7

Сравнительный рейтинг антибиотиков по объему, частоте назначений и общей стоимости курса терапии ожоговой болезни

№ п/п	Антибиотик (МНН) ¹	Общая стоимость курса, руб.	Средняя стоимость курса, руб.	Объем назначений (количество доз), Д	Частота назначений (число пациентов), П	Ранг дороговизны, Рд
1	2	3	4	5	6	7
1	амикацин	6287,42	483,65	138	13	10
2	ампициллин	2294,40	71,70	857	32	12
3	ампиокс	2552,00	134,30	580	19	11
4	бензилпенициллин	338,79	33,90	181	10	15
5	ванкомицин	30705,86	15352,93	59	2	4
6	гентамицин	1248,90	12,50	1086	100	13
7	канамицин	155,50	31,10	55	5	17
8	линкомицин	33,24	16,62	18	2	18
9	цефепим	53789,30	10757,90	114	5	2
10	мидекамицин	157,12	78,56	13	2	16
11	карбенициллин	1041,60	520,80	56	2	14
12	амоксициллин/клавуланат	24608,67	1367,10	197	18	6
13	цефоперазон	21546,74	1958,70	174	11	8
14	цефазолин	33944,22	381,40	1788	89	3
15	цефотаксим	28537,29	839,30	641	34	5
16	цефтазидим	24206,10	3458,00	102	7	7
17	цефтриаксон	92394,45	2887,30	418	32	1
18	оксациллин	17887,80	116,90	4259	153	9
Средняя стоимость курса лечения, руб.		18985,00	2139,00			

Примечание:

¹МНН – международное непатентованное наименование лекарственного средства

Из данных таблицы 2.7 следует, что средняя стоимость одного курса антибактериальной терапии ожоговой болезни у детей составляет от 12,5 руб. (гентамицин) до 15352,93 руб. (ванкомицин) в зависимости от назначаемого лекарственного препарата. С учетом объема и частоты назначений препарата высший ранг дороговизны присвоен цефтриаксону, для которого также отмечено наибольшее общекурсовое стоимостное значение терапии (92394,45 руб.), низший ранг дороговизны характерен для линкомицина.

Результаты исследования свидетельствуют, что частота назначений антибактериальных препаратов системного действия для лечения ожоговых инфекций у детей чаще всего имеет обратную зависимость от стоимости курса терапии, что графически представлено на рисунке 2.4. Так, например, аминогликозидный антибиотик гентамицин назначался в 100 случаях при средней стоимости курса лечения 12.5 рублей, тогда как препарат цефалоспориновой группы цефтриаксон при средней стоимости курса терапии 2887.3 рублей был назначен 32 пациентам.

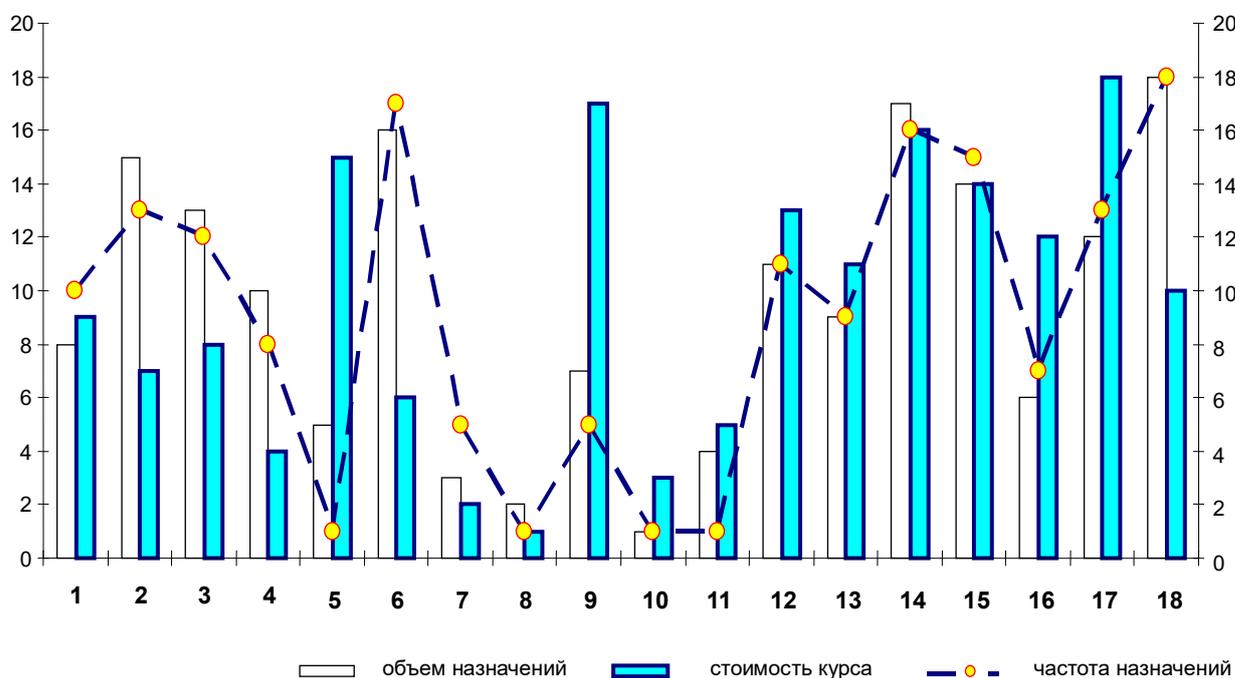


Рисунок 2.4. Сравнительный рейтинг антибиотиков по частоте, объему назначений и стоимости курса терапии

Принимая во внимание тот факт, что довольно часто препараты с низкой стоимостью требуют большей частоты их введения по сравнению с более дорогими антибиотиками, что способствует росту прямых медицинских затрат (шприцев, ваты, стерильных перчаток и др.), нами предложен расчет

рациональности применения лекарственных средств с помощью показателя соотношения объема и частоты назначений для каждого препарата по формуле:

$$K_p = \frac{D}{П}, \quad (4)$$

где D-объем назначений (количество доз);

П- частота назначений (число пациентов).

Согласно предложенной формуле, из всего арсенала применяемых для лечения ожоговой болезни у детей антибиотиков наиболее рационально назначение тех препаратов, для которых значение K_p минимально (рис. 2.5).

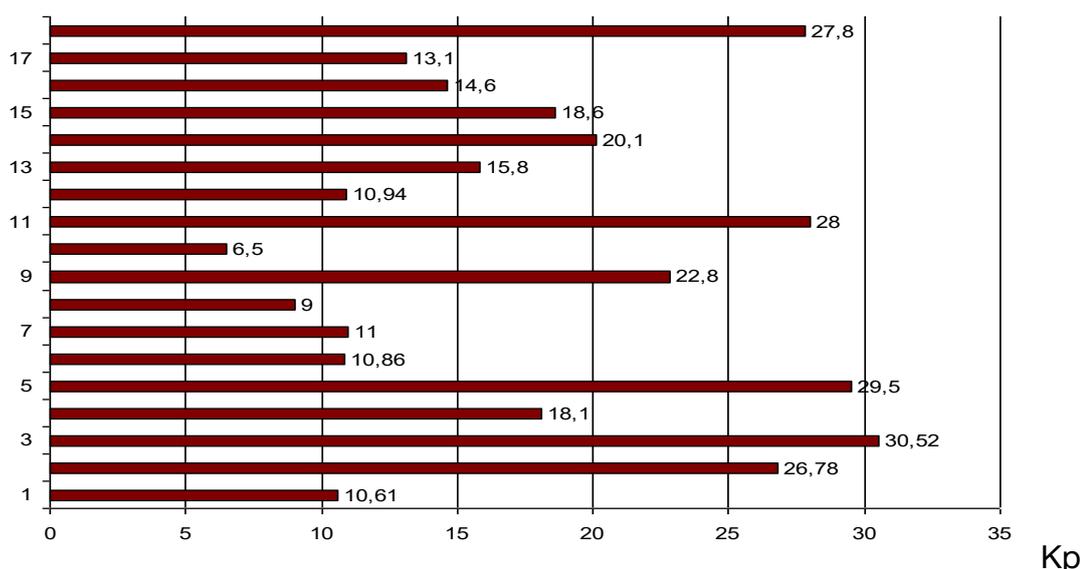


Рисунок 2.5. Соотношение объема и частоты назначений антибиотиков

Обобщить результаты экономического анализа и расчета K_p исследуемых лекарственных средств нам позволило распределение всех анализируемых антибиотиков на три группы. При этом был использован статистический метод группировки результатов. Для значений K_p получены три интервала при шаге, равном 8,64:

- 4,60-13,24 – группа препаратов с низкими K_p ;
- 13,25-21,89 – группа препаратов со средними K_p ;
- 21,90-30,54 – группа препаратов с высокими значениями K_p .

Состав каждой из указанных групп с позиций ранга дороговизны представлен в таблице 2.8.

Таблица 2.8

Распределение антибиотиков системного действия
в зависимости от Кр и Рд

Антибиотик (МНН)	Рд
Кр: 4,60-13,24	
цефтазидим	7
цефтриаксон	1
амоксциллин/клавуланат	6
мидекамицин	16
линкомицин	18
гентамицин	13
амикацин	10
канамицин	17
Кр: 13,25-21,89	
цефотаксим	5
цефазолин	3
цефоперазон	8
бензилпенициллин	15
Кр: 21,90-30,54	
оксациллин	9
карбенициллин	14
цефепим	2
ванкомицин	4
ампиокс	11
ампициллин	12

Из данных таблицы 2.8 следует, что унификация и оптимизация использования антибиотиков при терапии ожоговой болезни у детей возможны при назначении препаратов низкого (канамицин, мидекамицин, линкомицин, гентамицин), среднего (амикацин, цефтазидим) и высокого (цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат) рангов дороговизны. Однако, сопоставляя клиническую эффективность с экономическими показателями антибиотикотерапии, целесообразно учитывать возможные ото- и нефротоксические побочные эффекты гентамицина и назначать данный антибиотик только в случаях крайней необходимости, например, для достижения эффекта синергизма в отношении конкретного патогена при устойчивости его к препаратам резерва. Кроме того, уменьшить риск токсического действия гентамицина позволят однократное введение суточной дозы препарата и длительность курса терапии не более семи дней.

Отметим также, что мидекамицин оказывает бактерицидное действие только при приеме в высоких дозировках, в связи с чем возникает сомнение насчет рациональности его назначения.

Поскольку основным фактором, определяющим прогноз ожоговой болезни, является инфекция, то в качестве показателя, позволяющего оценить эффективность антибиотикотерапии, мы выбрали длительность госпитализации пациентов с термическими ожогами в отделении комбустиологии стационара.

Установить степень влияния объема назначений антибактериальных препаратов на длительность госпитализации позволил проведенный множественный регрессионный анализ (таблица 2.9).

Таблица 2.9

Объем назначений антибиотиков как фактор, влияющий на длительность госпитализации

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
Константа	9,93114	0,633733	15,6709	0,0000
амикацин	0,192073	0,156617	1,22638	0,2210
ампициллин	0,148172	0,0352349	4,20527	0,0000**
ампиокс	0,144617	0,0394237	3,66827	0,0003**
бензилпенициллин	-0,055274	0,099851	-0,553564	0,5803
ванкомицин	0,283131	0,119129	2,37668	0,0181*
гентамицин	0,295976	0,0616386	4,80179	0,0000**
канамицин	-0,0318006	0,208912	-0,15222	0,8791
линкомицин	-0,249212	0,446704	-0,557891	0,5773
цефепим	0,714188	0,120874	5,90853	0,0000**
мидекамицин	-0,145551	0,498342	-0,29207	0,7704
карбенициллин	0,367314	0,152025	2,41615	0,0163*
амоксициллин/ клавуланат	0,0520833	0,092418	0,563563	0,5735
цефоперазон	0,549403	0,108237	5,07593	0,0000**
цефазолин	0,223781	0,0329107	6,79965	0,0000**
цефотаксим	0,391692	0,0506577	7,73213	0,0000**
цефтазидим	0,568437	0,136309	4,17021	0,0000**
цефтриаксон	0,490886	0,0885129	5,54593	0,0000**
оксациллин	0,136945	0,0229746	5,9607	0,0000**

Примечание:

*– достоверность влияния показателя 90%,

** – достоверность влияния показателя 99,9%

Коэффициент детерминации $R^2 = 55,96 \%$

В таблице 2.9 приведены значения коэффициентов достоверности (регрессии), определяющие зависимость длительности госпитализации от объема назначений антибиотиков из исследуемого ассортимента. Установлено, что количество назначений ампициллина, ампиокса, гентамицина, цефепима, цефоперазона, цефазолина, цефотаксима, цефтазидима, цефтриаксона и оксациллина влияет с достоверностью 99,9% на длительность госпитализации детей с термическими ожогами в стационар, тогда как степень

влияния этого же показателя для ванкомицина и карбенициллина составляет 90%. Анализ зависимости между объемами назначений амикацина, бензилпенициллина, канамицина, линкомицина, мидекамицина, амоксициллина/клавуланата и длительностью госпитализации детей с термическими ожогами в стационар не выявил статистически достоверной взаимосвязи этих двух факторов.

Фармакоэкономическая оценка «стоимость лечения заболевания» невозможна без анализа затрат, пошедших на терапию, поэтому нами изучена зависимость длительности госпитализации детей с термической травмой от стоимости курса назначаемой им антибиотикотерапии (таблица 2.10).

Таблица 2.10

Стоимость курса антибиотиков как фактор, влияющий на длительность госпитализации

Показатель	Коэффициент оценки	Стандартная ошибка	T-статистика	Коэффициент достоверности
константа	11,5269	0,676258	17,0451	0,0000
амикацин	0,00353633	0,00349947	1,01053	0,3131
ампициллин	0,0496432	0,0150571	3,297	0,0011**
ампиокс	0,0290435	0,00986266	2,94479	0,0035**
бензилпенициллин	-0,0156785	0,0615041	-0,254918	0,7990
ванкомицин	0,0006361	0,000246692	2,57863	0,0104*
гентамицин	0,310225	0,0596351	5,20205	0,0000**
канамицин	0,0336529	0,0774289	0,43463	0,6641
линкомицин	-0,162251	0,272388	-0,595661	0,5519
цефепим	0,00178556	0,000283985	6,2875	0,0000**
мидекамицин	-0,0116026	0,0584541	-0,19849	0,8428
карбенициллин	0,0205599	0,00912069	2,25421	0,0249*
амоксициллин/ клавуланат	0,00134411	0,000553176	2,42981	0,0157*
цефоперазон	0,00373274	0,000978959	3,81297	0,0002**
цефазолин	0,00723818	0,0016415	4,40949	0,0000**
цефотаксим	0,00328968	0,000767599	4,28568	0,0000**
цефтазидим	0,00198104	0,000613768	3,22767	0,0014**
цефтриаксон	0,00112179	0,000412089	2,72221	0,0069**
оксациллин	0,0236572	0,00604204	3,91544	0,0001**

Примечание: * – достоверность влияния показателя 90%,

** – достоверность влияния показателя 99,9%;

Коэффициент детерминации $R^2 = 44,97\%$

Как следует из таблицы 2.10, существует достоверная зависимость (99,9%) длительности госпитализации детей с ожогами в стационар от стоимости следующих антибиотиков: ампициллина, ампиокса, гентамицина, цефепима, цефоперазона, цефазолина, цефотаксима, цефтазидима, цефтриаксона и оксациллина. Меньшая степень влияния (90%) стоимости антибактериальных препаратов на время пребывания пострадавших в стационаре

выявлена при назначении ванкомицина, карбенициллина и амоксициллина/клавуланата. Проведенный регрессионный анализ не установил достоверной зависимости длительности госпитализации от стоимости амикацина, бензилпенициллина, канамицина, линкомицина и мидекамицина.

Важным недостатком регрессионного анализа является то, что его результаты не фиксируют направления выявленных связей. Так, например, проведенный регрессионный анализ позволил установить, что объем назначений цефотаксима достоверно влияет на длительность госпитализации детей с термическими ожогами, однако его результаты не дают возможность определить, увеличивает или уменьшает применение данного препарата время пребывания пациентов в стационаре.

Учитывая данный факт, нами изучена корреляционная зависимость длительности госпитализации детей с термическими ожогами от объемов назначений исследуемых антибиотиков (таблица 2.11) и стоимости курса антибиотикотерапии (таблица 2.12) в разрезе выделенных клинико-статистических групп.

Таблица 2.11

Корреляционная зависимость длительности госпитализации от объема назначений антибиотиков

антибиотик	КСГ I	КСГ II	КСГ III	КСГ IV	КСГ V
амикацин	0,33	-	-	-	-
ампициллин	-	-	-	-	-
ампиокс	-	-	-	-	-
бензилпенициллин	-	-	-	-	-
ванкомицин	-	-	-	-	-
гентамицин	-	-	0,34	-	0,65
канамицин	-	-	-	-	-
линкомицин	-	-	-	-	-
цефепим	-0,49	-	-	-0,33	-
мидекамицин	-	-	-	-	-
карбенициллин	-	-	-	-	-
амоксициллин/ клавуланат	-	-	-	0,39	-
цефоперазон	-	-	-	-	-
цефазолин	-	-	0,38	-	-
цефотаксим	-0,48	-0,47	-	-	-
цефтазидим	-0,48	-	-	-	-
цефтриаксон	-	-	-	-0,34	-
оксациллин	-	-	-	-	0,5
Всего	4	1	2	3	2

В таблице 2.11 приведены значения коэффициентов корреляции, которые могут находиться в диапазоне от -1 до +1, определяющие

зависимость длительности госпитализации детей с термическими ожогами от объемов назначений антибиотиков из исследуемого ассортимента. Особую роль при этом имеет знак перед коэффициентом корреляции, который свидетельствует о степени влияния на искомый признак статистической обработки данных.

Положительное значение коэффициента означает, что с увеличением влияния данного фактора результативный признак возрастает, и, напротив, отрицательное значение коэффициента указывает на уменьшение значения результативного признака при увеличении влияния факторного признака. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют, что:

- назначение амикацина пациентам первой КСГ будет способствовать возрастанию времени их нахождения в отделении комбустиологии;
- назначение цефепима, цефтазидима и цефотаксима пациентам первой КСГ сократит длительность их госпитализации в стационар;
- назначение цефотаксима пациентам второй КСГ сократит длительность их пребывания в стационаре;
- антибиотикотерапия пациентов третьей КСГ гентамицином и цефазолином увеличит сроки их нахождения в стационаре;
- назначение цефепима и цефтриаксона пациентам четвертой КСГ положительно повлияет на длительность их госпитализации;
- лечение ожоговой инфекции у пациентов четвертой КСГ амоксициллином/клавуланатом увеличит время их нахождения в стационаре;
- применение гентамицина и оксациллина у пациентов пятой КСГ отрицательно отразится на длительности их госпитализации.

Далее выявили корреляционную зависимость между длительностью госпитализации детей с термическими ожогами в стационар и стоимостью назначаемой антибиотикотерапии (таблица 2.12).

Таблица 2.12

Корреляционная зависимость длительности госпитализации от стоимости курса антибиотикотерапии

антибиотик	КСГ I	КСГ II	КСГ III	КСГ IV	КСГ V
амикацин	0,4	-	-	-	-
ампициллин	-	-	-	-	-
ампиокс	-	-	-	-	-
бензилпенициллин	-	-	-	-	-
ванкомицин	-	-	-	-	-
гентамицин	-	-	0,34	-	0,65
канамицин	-	-	-	-	-
линкомицин	-	-	-	-	-
цефепим	-0,49	-	-	-0,33	-
мидекамицин	-	-	-	-	-
карбенициллин	-	-	-	-	-
амоксциллин/ клавуланат	-	-	-	0,33	-
цефоперазон	-	-	-	-	-
цефазолин	-	-	0,38	-	-
цефотаксим	-	-0,4	-0,32	-	-
цефтазидим	-0,52	-	-	-	-
цефтриаксон	-	-	-	-	-
оксациллин	-	-	-	-	0,5
Всего	3	1	3	2	2

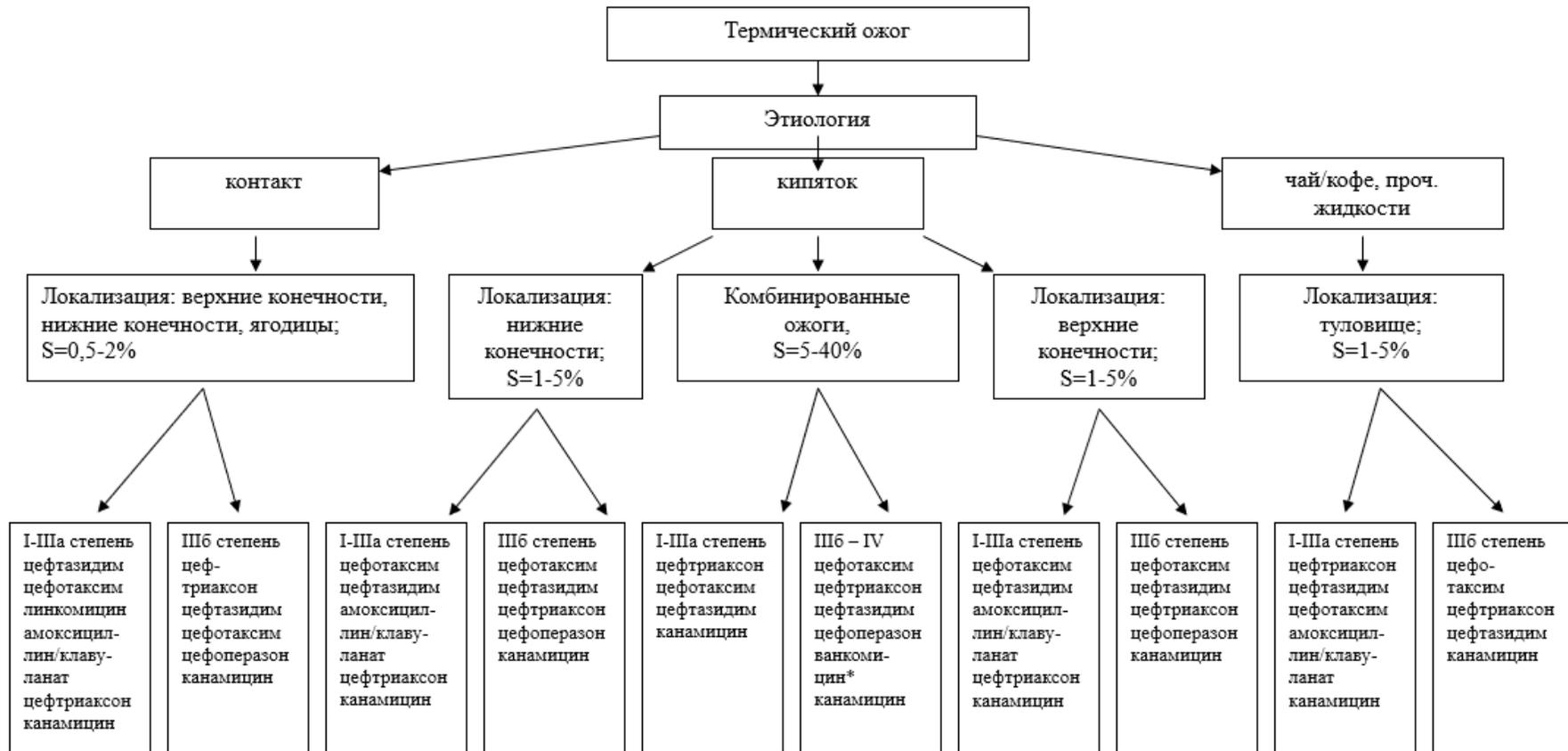
Данные таблицы 2.12 указывают на то, что:

- увеличение стоимости курса терапии амикацином пациентов первой КСГ отрицательно повлияет на время их нахождения в стационаре;
- увеличение стоимости курса терапии цефепимом и цефтазидимом пациентов первой КСГ, напротив, сократит длительность их лечения в стационаре;
- увеличение стоимости курса терапии пациентов второй КСГ цефотаксимом приведет к уменьшению длительности их госпитализации;
- повышение стоимости антибиотикотерапии пациентов третьей КСГ за счет назначения гентамицина и цефазолина увеличит время их госпитализации;
- увеличение стоимости курса терапии цефотаксимом пациентов третьей КСГ положительно повлияет на время их нахождения в стационаре;
- повышение стоимости антибиотикотерапии пациентов четвертой КСГ за счет назначения цефепима сократит время их госпитализации, тогда как увеличение стоимости терапии пациентов этой КСГ

амоксциллином/клавуланатом негативно повлияет на длительность госпитализации;

- повышение стоимости антибиотикотерапии пациентов пятой КСГ за счет назначения гентамицина и оксациллина увеличит сроки их госпитализации в стационар.

На основе предложенного алгоритма проведения фармакоэкономического анализа фактической антибиотикотерапии ожоговой инфекции у детей методом «стоимость лечения заболевания» с применением ситуационного моделирования разработаны практические рекомендации антибиотикотерапии термических ожогов у детей (рис. 2.6).



Примечание: * - препарат рекомендуется назначать только в случае инфекции, вызванной метициллинрезистентными стафилококками и не сочетать его с аминогликозидами

Рисунок 2.6. Алгоритм антибиотикотерапии термических ожогов у детей

Библиографический список

1. Алексеев А.А. Госпитальные инфекции в ожоговом стационаре / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, А.Г. Еропкина // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – Т.7, № 2. – С. 57-60.
2. Антимикробная терапия в детском стационаре / С.Ю. Назаренко, Е.Г. Петрова, О.В. Самодова и др. // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (16-20 апреля 2007г., г. Москва). – М., 2007. – С. 721.
3. Баранов А.А. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике / А.А. Баранов, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т.9, №3. – С.200-210.
4. Быков А.В. Фармакоэкономика как инструмент / А.В. Быков // Ремедиум. – 2002. – №4. – С. 36-39.
5. Васькова Л.Б. Методы и методики фармакоэкономических исследований / Л.Б. Васькова, Н.З. Мусина. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007.-112 с.
6. Воздвиженский С.И. Термическая травма у детей / С.И. Воздвиженский, В.С. Окатьев, Л.И. Будкевич // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – Т.47, №5. – С. 54-58.
7. Воробьев П.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / П.А. Воробьев. – М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2000. – 80 с.
8. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев. – М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2004. – 404 с.
9. Дремова Н.Б. Компьютерные технологии маркетинговых исследований в медицинских и фармацевтических организациях: учебно-методическое пособие / Н.Б. Дремова, С.В. Соломка. – Курск: КГМУ, 1999. -150 с.
10. Жижин К.С. Медицинская статистика / К.С. Жижин. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 160 с.
11. Занина И.А. Пути оптимизации лекарственной помощи детям с термической травмой: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Занина Ирина Александровна. – Курск, 2009. – 24с.
12. Карваял Х.В. Ожоги у детей / Х.Ф. Карваял, Д.Х. Паркс. – М.: Медицина, 1990. – 512 с.

13. Ковальчук В.И. Клинико-лабораторная характеристика ожоговой травмы у детей, методы лечения / В.И. Ковальчук, А.В. Глуткин, В.А. Пашетова, Т.В. Ковальчук-Болбатун // Хирургия Восточная Европа. – 2015. - №.3. – С. 120-127.
14. Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 4 марта 2004 г.) // Текст методических указаний приводится по официальному изданию Госсанэпиднадзора РФ (М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004).
15. Мищенко М.А. Роль статистических методов в фармакоэкономическом анализе / М.А. Мищенко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т.4, № 8. – С. 1003.
16. Особенности возбудителей раневой инфекции у пациентов с термической травмой / Н.В. Абрамова, Н.А. Гординская, Е.В. Сабирова и др. // II съезд комбустиологов России (2-5 июня 2008г., г.Москва). – М., 2008. – С. 75-76.
17. Петров В.И. Прикладная фармакоэкономика / В.И. Петров. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2005. – 336 с.
18. Постников С.С. Пути оптимизации антибактериальной терапии аминогликозидами и β -лактамами тяжелых инфекций у детей / С.С. Постников // Педиатрия. – 2007. - №3. – С. 90-94.
19. Приказ Минздрава СССР от 13 марта 1975 г. N 250 «Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам» - текст приказа официально опубликован не был.
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2002 г. N 163 «Об утверждении Отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002)» – текст приказа официально опубликован не был.
21. Ягудина Р.И. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, В.В. Бабий, Д.Т. Угрехелидзе // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2017. - №3. – С. 5-15.

Занина Ирина Александровна - кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела клинической фармации и фармакогнозии ВГМУ им.Н.Н. Бурденко

Zanina Irina Alexandrovna - Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of organization of pharmaceutical business of Clinical Pharmacy and Pharmacognosy VGMU named N.N. Burdenko

Глава 3. Инновационные технологии в фармации (Коршунова О.В., Сафонова И. Н.)

Принцип сохранения здоровья граждан является важнейшим критерием и основным законом развития цивилизованного общества. Это было прописано в Европейской серии «Здоровье для всех» №5. Там же указано, что «...степень успешности государственной политики определяется ее воздействием на здоровье людей»⁴¹. Во всем мире придерживаются определения, предложенное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) еще в 1946 году, «здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни или немощи».

Одним из приоритетных направлений модернизации российской экономики является фармацевтическая промышленность. Особенности, которые характеризуют инновации в фармации, приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Специфика инновационной деятельности в фармации

Фактор	Свойство
Доступность	относится к высокотехнологичным отраслям
Время разработок	Длительные, связанные с проведением исследований
Сила потребителя	Низкая, на выбор влияют медицинские и фармацевтические работники
Лицензирование	Обязательно
Логистика	Обязательная государственная регистрация препаратов
Ограничения оборота	Ограничения оборота (рецептурных препаратов, наркотических и психотропных веществ)
Ценообразование	Для жизненно необходимых и важнейших препаратов ценообразование регламентировано государством

Сейчас идет тенденция к повышению качества лекарственных препаратов и понижению затрат, и для этого в производство внедряется все больше инновационных технологий. Инновационный путь обеспечивает долговременный устойчивый рост эффективности развития фармацевтической промышленности. В XXI веке наука стала основным инструментом достижения успеха и сохранения передовых позиций в условиях глобальной экономической конкуренции. Практическое использование результатов научных исследований позволит обеспечить значительные экономические

⁴¹ Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ: введение (Европейская серия по достижению здоровья для всех, № 5), Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро. – Копенгаген, май 1998.

достижения в области производства и улучшения лекарственных средств. Приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 23.10.2009 г. № 965 была утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г., ставящая цель перехода отрасли на инновационную модель развития. Согласно стратегии в результате ее реализации сектор внутреннего производства должен обеспечить половину всего потребления лекарств, в том числе инновационных, на внутреннем рынке, а также на порядок увеличить объемы экспорта.

Механизмы управления качеством лекарственных средств на всех этапах - от разработки до потребления определены законодательно путем реализации комплекса надлежащих практик. Министерством здравоохранения утверждены - Надлежащая практика оптовой реализации, Надлежащая аптечная практика. Одобрен национальный стандарт GMP-СТБ 1435-2004 «Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика» и другие стандарты, устанавливающие требования к компетентности аналитических лабораторий, технологической документации, валидации методик испытаний. Постановлением Правительства РФ была утверждена концепция федеральной целевой программы от 17.02.2011 № 91 «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Последняя редакция от 28.12.2017 года. В рамках федеральной целевой программы создаются новые научно-исследовательские центры, привлекают в медицину бизнес и увеличивают долю отечественных лекарств на фармацевтическом рынке.

Для наилучшего понимания сущности инновационных препаратов, рассмотрим такие понятия как референтный лекарственный препарат, оригинальный, воспроизведенный согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 28.12.2017) "Об обращении лекарственных средств". Согласно статье 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе - впервые зарегистрированный лекарственный препарат в Российской Федерации, с доказательной базой доклинических исследований и клинических исследований лекарственных средств по качеству, эффективности и безопасности в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона называют референтным лекарственным препаратом. Данный препарат может использоваться для оценки био- или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата. Также в п.12 данной статьи дано определение воспроизведенному лекарственному

препарату. Данный препарат имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого подтверждена соответствующими исследованиями референтному лекарственному препарату. Взаимозаменяемый лекарственный препарат - лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения⁴².

Синонимами считаются препараты с разными торговыми названиями, содержащие одно и то же действующее вещество. Иначе синонимы можно назвать также препаратами - дженериками. Преимуществом синонимов является их разнообразие на фармацевтическом рынке и разницей в диапазоне цен. Синонимичный препарат можно выбрать по наиболее низкой цене. Подобрать синоним можно с использованием специализированного справочника, обратившись к врачу или провизору. Также при данной замене необходимо убедиться в том, чтобы дозировка действующего вещества у лекарственных средств совпадала.

Аналоги лекарственных средств – лекарства, которые содержат в своем составе разные действующие вещества, но применяются для лечения одних и тех же заболеваний. Данные лекарственные средства имеют разный терапевтический эффект, показания для назначения и противопоказания к применению.

По критериям инновационности в фармакологии можно выделить препараты «первый в классе» или «First in Class». К ним относятся лекарства зарегистрированные путем регистрации новой молекулярной субстанции. Они содержат новое активное вещество, относящееся к новому классу или уже существующее активное вещество, регистрируемое для новых терапевтических показаний. Появление нового класса препаратов, приводит к значительным изменениям в терапии заболеваний, к подъему на новый качественный уровень лечения существующих патологий и социально-значимым выгодам для общества.

⁴² Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 24 марта 2010 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 31 марта 2010 г. // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»

Ко второй группе относятся препараты, которые являются оригинальными, но демонстрируют некоторое изменение химической структуры, применяются по показаниям первого в классе препарата. Их называют «Me Too» или «Я тоже». Эти препараты предоставляют улучшенные терапевтические опции по сравнению с уже существующими препаратами в классе.



Рисунок 3.1. Взаимоотношения «First in Class» и «Me Too» препаратов.

Существуют препараты, которые повторяют механизм действия лекарственного препарата, являющегося прорывным в своей области, позволяющего обществу радикально бороться с эпидемиями и предотвращать распространение опасных заболеваний (категория First-in-Class)⁴³. Они относятся к другому классу препаратов – «next-in-class», так называемые «одноклассники»: это усовершенствованные препараты с иной химической структурой, иногда обладающие улучшенными свойствами по сравнению с предшественниками. В медицине такие препараты называют препаратами-аналогами. Они представляют собой лекарственные препараты, на которые можно получить патент и которые будут, по существу, из той же группы, что и препарат First-in-Class, но будут иметь отличительные признаки. Препараты-аналоги представляют собой запатентованные химические инновации с фармакологически схожим или идентичным действием. Они не обладают

³ Bouchard, R.A. Qualifying Intellectual Property II: A Novel innovation Index for Pharmaceutical Products. University of Manitoba. In press, 2012. Kolbin A.S. What does we wait from an innovative drug? The clinical pharmacology view. In Adam Smith Conferences' 2nd International Forum Innovative Drug Research and Development in Russia, Moscow, 21-22.11.2011

терапевтическими преимуществами в рамках соответствующих показаний (могут быть заменены воспроизведенными препаратами). Медицинские специалисты из-за отсутствия убедительных доказательств эффективности препаратов-аналогов называют их псевдоинновациями, или препаратами Me too. Отношение к данной группе различное. Регистрация их в одних странах и внедрение на фармацевтический рынок приветствуется со стороны государственных органов управления здравоохранением, поскольку они позволяют экономить средства на лекарственное обеспечение; создают конкуренцию референтным препаратам и таким же аналогам, и благодаря этому способствуют снижению цен на дорогие лекарства еще до истечения срока патентной защиты. В других странах врачи относятся к ним с предубеждением, а медицинские сообщества предостерегают своих членов от их назначения, утверждая, что эти препараты не являются подлинными инновациями, и цены на них выше, чем на препараты-синонимы. Применяя их, врачи не выигрывают ни в затратах, ни в пользе для пациента.

В Канаде, Австралии и США производители фармацевтической продукции представляют в регуляторные органы результаты клинических и клинико-экономических исследований, подтверждающих оптимальное соотношение эффективности и стоимости своих препаратов, если намерены включить их в списки, оплачиваемые по страхованию или бюджету. В Германии имеется институт по оценке качества и экономичности лекарственных средств, который выдает соответствующие рекомендации.

В 2007 году, врачебные палаты Германии вместе с немецкими больничными кассами призвали врачей по возможности вообще отказаться от назначения me-too-препаратов. Они публикуют обновляемый перечень не рекомендуемых к назначению в системе обязательного медицинского страхования препаратов-аналогов, с которым может ознакомиться каждый врач. Большое число аналогов является результатом сильной конкуренции на фармацевтическом рынке. С одной стороны, назначение лекарственных препаратов класса «препарат-аналог» является спорным вопросом, поскольку их терапевтическая эффективность достаточно сомнительна, а ценовая категория завышена по сравнению с препаратами First-in-Class. На фармацевтическом рынке псевдоконкуренция не вносит качественных изменений в состав продукта; кроме того, данный лекарственный препарат радикально не решает проблем в области здравоохранения. С другой стороны, разработка таких лекарственных препаратов иногда заставляет снижать цены на референтные лекарственные препараты еще до окончания срока действия патента. Кроме того, не всегда потенциал активного вещества

препарата-аналога в достаточной мере исследован к началу выпуска препарата. Производство препаратов-аналогов оправдано и по завершении срока действия патента на препарат First-in-Class. Некоторые препараты-аналоги оказываются эффективнее ранее разработанных оригинальных лекарственных препаратов, вытесняя своих «предшественников» с рынка.

Лучший препарат в своем классе (а это может быть второй или третий препарат-аналог, выведенный на рынок) иногда называют Best-in-Class. В то же время известны

непатентованные инновационные препараты (некоторые генно-инженерные), которые надежно защищены сложной запатентованной технологией производства. Некоторые производители опасаются патентовать разработанный ими лекарственный препарат как объект интеллектуальной собственности, поскольку существует возможность кражи информации о составе препарата. Таким образом, препарат категории First-in-Class является одним из самых передовых среди вышерассмотренных, а разработка препарата подобного рода способствует разработке и препаратов-аналогов (me-too), и препаратов-синонимов. Получается, что первый представитель новой группы (класса) лекарственных средств является по определению первоначальным, инновационным, препаратом. За ним на рынок выводятся препараты-аналоги, представляющие собой химические вариации с фармакологически сходным или аналогичным действием.

Классификация лекарственных препаратов по степени инновационности представлена на рисунке 3.2.

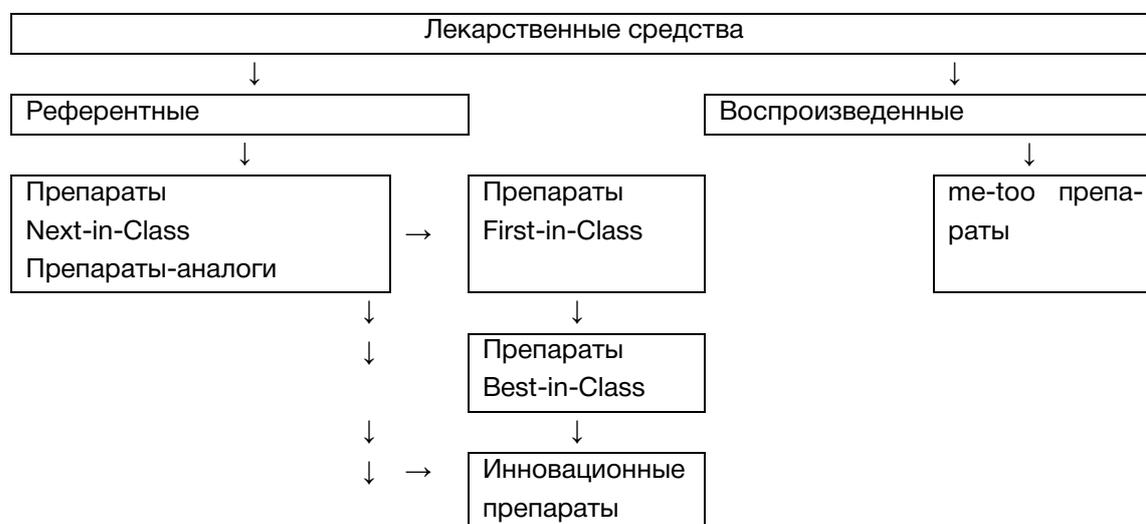


Рисунок 3.2. Классификация лекарственных препаратов по степени инновационности

В настоящее время инновационным лекарственным средством называют лекарственное средство, активная фармацевтическая субстанция которого защищена патентом и/или запатентованы технологии получения готовой лекарственной формы и/или способа доставки. Данное лекарственное средство способно радикально изменить процесс лечения и повлиять на протекание болезни, обладает не просто улучшенной формой, а качественно отличной от существующих, применение которого в конечном результате окажет положительное влияние на социально-экономические показатели жизни общества.

Таким образом, под настоящее определение наиболее подходят лекарственные препараты категории Best-in-Class. Однако на начальном этапе выведения оригинального лекарственного препарата First-in-Class на рынок не является очевидным то, что данный лекарственный препарат не будет классифицироваться впоследствии как Best-in-Class. По этой причине целесообразно до производства лучшей формулы лекарственного препарата признавать препараты First-in-Class инновационными.

Развитие фармацевтической индустрии проходит по двум основным направлениям — открытие принципиально новых лекарственных препаратов и усовершенствование лекарственных форм уже существующих лекарственных препаратов.

Однако, по мнению Society of drug Bulletins около 85% ежегодно получающих одобрение новых лекарств, не обладают терапевтическим преимуществом над уже существующими препаратами⁴⁴.

При сопоставлении классификаций по инновационным товарам с учетом специфических факторов фармацевтической отрасли, можно выделить:

1. Инновационные лекарственные препараты, не имеющие аналогов
2. Инновационные лекарственные препараты новых торговых марок
3. Инновационные лекарственные препараты, расширяющие линейку существующих торговых марок.
4. Инновационные лекарственные препараты, улучшающие характеристики существующих продуктов

⁴⁴ Kolbin, A.S. What does we wait from an innovative drug? The clinical pharmacology view. In Adam Smith Confer-ences' 2nd International Forum Innovative Drug Research and Development in Russia, Moscow, 21-22.11.2011.

5. Инновационные лекарственные препараты, являющиеся удешевленными версиями.

Первая группа относится к технологиям продуктовых инноваций, спрос на которые необходимо формировать. Примером может служить первый антибиотик — пенициллин.

Вторая группа относится к технологиям продуктовых инноваций, спрос на которые формируется под влиянием специалистов здравоохранения. Примером могут служить новые поколения антибиотиков под новыми торговыми марками.

Третья группа относится к технологиям продуктовых инноваций, спрос, на которые сформирован потребителями и специалистами здравоохранения. Примером могут служить новые лекарственные формы существующих торговых марок.

Четвертая группа относится к технологиям продуктовых инноваций, спрос, на которые сформирован потребителями и специалистами здравоохранения. Примером может служить пролонгированные или не содержащие сахара формы выпуска лекарственных препаратов.

Пятая группа относится к технологиям продуктовых инноваций, спросом, формируется потребителями. Примером могут служить воспроизведенные препараты существующих референтных антибиотиков.

Фармацевтическая продуктовая инновация должна характеризоваться новой степенью эффективности. Продукт является фармацевтической инновацией, если удовлетворяет ранее не удовлетворенную потребность, или ранее не адекватно удовлетворяемую потребность.

Классификация инноваций фармацевтической продукции на основе классификации Ж.Ж. Ламбена может быть представлена с двух сторон.

Со стороны потребителя: потребность в лекарственных препаратах явная и спрос формируется потребителем. Притягиваемые спросом - продуктовые инновации.

Со стороны специалиста здравоохранения: потребность в лекарственных препаратах не явная. Спрос формируется специалистом здравоохранения. Притягиваемые спросом - движимые технологии.

На сегодняшний день можно выделить следующие приоритетные направления в создании инновационных лекарственных технологий:

- получение новых химических продуктов;
- синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров;
- создание новых лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами, которые за счет поддержания постоянной

концентрации активного вещества в крови позволяют уменьшить кратность приема лекарственных средств;

- новые средства доставки лекарств — ингаляционные, назальные, трансдермальные;
- биотехнологические и биоинженерные технологии, являющиеся в настоящее время одними из наиболее динамично развивающихся научных направлений;
- разработка многокомпонентных препаратов — так называемых мультипилли, каждый из компонентов которых представляет собой препарат с доказанной эффективностью и безопасностью.

Инновационные лекарственные средства — это новые препараты, лекарственные формы или средства доставки действующих веществ, защищенные патентом. Их создание и широкое внедрение в медицинскую практику позволяет прежде всего улучшить или даже радикально изменить прогноз многих заболеваний, модифицировать их течение, снизить летальность, а также существенно сократить затраты государства на лечение и реабилитацию пациентов, продлить трудоспособный период.

Основные преимущества внедрения инновационных лекарственных средств:

1. новая аппаратура для производства лекарственных средств значительно ускоряет работу, улучшает качество производимой продукции;
2. новая аппаратура для обеззараживания воздуха в чистых помещениях уменьшает процент загрязнения лекарственных средств и аллергических реакций персонала;
3. аптечные роботы ускоряют работу провизора в выдаче лекарственных средств покупателю, тем самым предоставляя провизору больше времени для консультирования покупателя в интересующих его вопросах;
4. новые лекарственные формы способствуют увеличению биодоступности, уменьшению дозы и, следовательно, побочных эффектов лекарственных средств.

Значение инновационных препаратов.

Роль инновационных лекарственных средств в развитие общества определить крайне сложно: ведь она измеряется и тем временем, которое применение таких средств добавляет к чьей-то жизни, и улучшением ее качества, и сэкономленными в конечном итоге системой здравоохранения и социального обеспечения средствами.

В последнее столетие прогресс в области научных исследований в фармацевтической промышленности привел к разработке новых и усовершенствованию многих существующих лекарственных средств. Их внедрение в медицинскую практику повышает эффективность лечения и к отказу от использования устаревших способов лечения. Особое значение оригинальных препаратов заключается в том, что их внедрение в практическую медицину сокращает период нетрудоспособности, улучшает качество жизни, а во многих случаях дает шанс выжить.

В 70-90-х годах инновационные препараты, которые были выпущены впервые на рынок относились к группе сердечно-сосудистых препаратов - ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, статины, тромболитики и другие. В настоящее время в каждом из классов постоянно появляются более эффективные, безопасные, удобные для применения препараты (продолжительные формы пероральных препаратов и болюсные внутривенные). Это приводит к разработке новых стандартов, клинических рекомендаций в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, являющихся основными причинами смерти. Эксперты считают, что снижение смертности больных на 45% в 1970-2000 годах произошло именно за счет применения инновационных препаратов.

Производство инновационных лекарственных препаратов на основе новых молекул очень длительный и затратный процесс, требующий огромных инвестиций. Требуется в среднем от 15 до 20 лет для того, чтобы лекарственное средство было зарегистрировано и стало применяться в клинической практике. Этому предшествуют годы трудоемких лабораторных, экспериментальных и клинических исследований.

В настоящее время в мире находится в разработке более 5000 новых потенциальных лекарственных препаратов на этапе доклинического изучения. По механизму действия они преимущественно представляют собой иммуномодуляторы, ингибиторы различных ферментов, агонисты и антагонисты различных рецепторов.

Инновационные препараты и стоимость лечения.

При расчёте стоимости лечения следует учитывать как минимум два момента. Первый – рост затрат на лечение в основном связан не с ростом цен на инновационные препараты, а с полипрогмазией. Наблюдается постоянно прогрессирующее количество употребляемых лекарств, часто ненужных или малоэффективных. Второй – инновационные препараты экономят

средства больного и бюджета за счет уменьшения числа визитов к врачу, частоты госпитализации, сокращение койко/дней при стационарном лечении, уменьшаются дни временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности, способствуют сохранению работоспособности и продлению жизни.

Перспективным представляется создание на основе препаратов различных фармакотерапевтических групп многокомпонентных лекарственных средств, что даст возможность потенцировать их положительные эффекты. Снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и уменьшить смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний поможет разработка фиксированных комбинаций статинов, гипотензивных средств различных классов и антитромботических препаратов (например, комбинация амлодипина и аторвастатина, комбинация аторвастатина и торцетрапиба, повышающая уровень липопротеидов высокой плотности в плазме крови; комбинация нового гиполипидемического средства, блокирующего всасывание холестерина в пищеварительном тракте, — эзетимиба и симвастатина, применение которого позволяет достигать очень выраженного снижения уровня холестерина ЛПНП и триглицеридов в плазме крови и др.).

Немаловажным направлением исследований является создание новых лекарственных форм. Многочисленными исследованиями о влиянии лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме, кроме того, в этом случае можно избежать многих побочных эффектов лекарственных препаратов на организм. В настоящее время во всем мире идет тенденция по разработке и активному внедрению инновационных форм лекарственных препаратов.

Лекарственная форма — это рациональная с фармакологической точки зрения, удобная для приема и хранения форма лекарственного вещества, обеспечивающая его оптимальный терапевтический эффект при минимуме побочного действия.

Лекарственная форма – это то, в каком виде лекарственное средство вводится в организм, например раствор для инъекций или суспензии. Существует множество разработок, использующих частицы из золота или других металлов в качестве «скорлупы», капсулы для лекарственных веществ. Размеры этих частиц позволяют им проникать через поры клеток и каналы клеточной стенки, доставляя, таким образом, лекарственное средство прямо к месту действия. Это способно уберечь лекарственные вещества от

переработки ферментами организма, связывания с белками плазмы, что увеличивает количество неизмененного вещества, дошедшего до места действия. Это позволяет увеличивать эффективность использования лекарств.

Инновационные лекарственные формы

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением. Термин «пролонгированная лекарственная форма» применяется для характеристики лекарственных препаратов, которые в терапевтической дозе обеспечивают длительный период лечебного действия с постепенным высвобождением лекарственных веществ. Эффективно действующая концентрация лекарственных веществ в организме больного создается однократным (одноразовым) приемом и поддерживается на терапевтическом уровне без резких колебаний в течение нескольких часов, суток, дней и даже месяцев. Лекарственная форма пролонгированного действия должна удовлетворять ряду требований:

1. концентрация биологически активного вещества по мере высвобождения из лекарственной формы не должна подвергаться значительным колебаниям и быть оптимальной в организме в течение определенного периода времени;

2. вспомогательные вещества, вводимые в лекарственные формы, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться и быть безопасными;

3. методы пролонгирования должны быть дешевыми и простыми в исполнении и не оказывать отрицательного воздействия на организм.

При создании пролонгированных лекарственных форм, учитывая движение лекарственных веществ в организме, исследования могут протекать по трем направлениям:

1. пролонгирование за счет уменьшения или замедления скорости выделения лекарственных веществ из организма;

2. замедление скорости биотрансформации лекарственных веществ;

3. уменьшение скорости всасывания препарата при приеме.

При анализе ассортимента лекарственных препаратов пролонгированных форм механизмом движения лекарственных веществ в организме чаще всего является уменьшение скорости всасывания препарата при приеме. Первые два направления часто предполагают введение вспомогательных веществ, не индифферентных для организма, а также требуются при

этом глубокие биофармацевтические исследования со сложным фармакокинетическим анализом.

Матричные таблетки. Такие таблетки сравнивают с губкой, поры которой заполнены смесью лекарственного вещества с индифферентными легкорастворимыми наполнителями - лактозой, полиэтиленгликолем, маннитом. В качестве материала для каркаса пригодны вещества, образующие прочную, нерастворимую, имеющую достаточно большую по объему (не менее 30-40%), пористую систему, не набухающую при контакте с жидкостью. С этой целью применяют самые разнообразные соединения органической и неорганической природы: поливинилхлорид, полиэтилен, поливинилацетат, полимеры и сополимеры кислот акриловой и метакриловой, моно-, ди- и триглицериды, смеси жирных кислот и спиртов, эфиров и воска, бария и кальция сульфаты, ди- и трикальций фосфат. Изготавливают такие таблетки прямым прессованием соответствующих порошковых смесей, или гранулятов.

Лекарственные композиции пролонгированного действия также готовят с использованием смесей водорастворимых полимеров (поливинилпирролидона, метилцеллюлозы) или водонерастворимых (этилцеллюлозы) с низкомолекулярными веществами, нерастворимыми в воде (кальция стеарат), с добавлением воска и других жироподобных веществ. Содержание воска колеблется от 15 до 50%, поливинилпирролидона от 5 до 15%, ацетофталатцеллюлозы от 1 до 5%.

Производятся длительно действующие таблетки адренергических, холинергических, противосудорожных лекарственных веществ, стероидов, антибиотиков, в которых скорость высвобождения контролируется за счет введения в матрицу смесей поливинилпирролидона и карбоксивинилового полимера, а в защитный покрывающий слой - эфиров целлюлозы, спирта поливинилового и других полимеров.

Микрокапсулы. Это перспективное направление создания пролонгированных лекарственных форм. Микрокапсулы могут вводиться в организм различными способами: перорально (в виде таблеток, капсул), локально (в виде аппликаций, мази, пластыря), парентерально (внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно). Микрокапсулированные ферменты могут применяться в экстракорпоральных шунтах.

В зависимости от типа оболочки микрокапсулированные лекарственные вещества могут по-разному проявлять свое действие в организме: оставаться внутри нерастворимой оболочки (ферменты, антитела), либо быстро или медленно высвободиться из микрокапсул.

Оболочка микрокапсул может быть непроницаемой, проницаемой и полупроницаемой. Для создания препаратов пролонгированного действия получают микрокапсулы с проницаемой и полупроницаемой оболочками. Проницаемые оболочки имеют такие размеры пор, через которые капсулированное вещество свободно проникает за счет диффузии в окружающий раствор. Варьируя толщину оболочки микрокапсул, получают препараты с контролируемой скоростью высвобождения. Возможны варианты создания микрокапсул пролонгированного действия с непроницаемой оболочкой, которая под действием окружающей среды набухает, при этом полимерная сетка раздвигается, а оболочка становится проницаемой для лекарственных веществ.

В качестве пленкообразующих материалов для микрокапсул пролонгированного действия используют гидрофобные производные целлюлозы (этил-, ацетил-, ацетилфталил, ди- и тринитроцеллюлоза и др.), полисилоксаны, поликарбонаты, поливинилацетаты и др.

Микрогранулы получают продавливанием смеси, состоящей из 4% нитроглицерина в этилацетате с бария сульфатом, парафином жидким, растворами этилцеллюлозы и сахаром молочным.

Биорастворимые лекарственные пленки относятся к аппликационным лекарственным формам или к классу матричных терапевтических систем диффузионного типа. Предназначены они для чрескожного введения в организм биологически активных веществ различного происхождения. Физико-химической основой функционирования биорастворимых лекарственных пленок являются невысокие скорости растворения и диффузии веществ из полимерной матрицы. Регулирование процесса осуществляется путем медленной диффузии молекул биологической жидкости в полимер, с последующим его набуханием, биодеструкцией и выходом лекарственных веществ через поры набухшего полимера, что обеспечивает пролонгированность действия и постоянство концентрации лекарственных веществ при прямом контакте системы со слизистой оболочкой полости рта и твердыми тканями.

Разработано более 20 составов биорастворимых лекарственных пленок различного спектра действия: иммуномодулирующие, стимулирующие функцию ЦНС, основной обмен, антистрессовые, успокаивающие, противовоспалительные, антисептические, вяжущие, антиаллергические, витаминизирующие.

Актуальность создания биорастворимых лекарственных пленок объясняется тем, что они обладают рядом преимуществ по сравнению с

традиционными лекарственными формами, позволяют индивидуализировать лечение с учетом многих факторов, определяющих развитие патологического процесса, позволяют реализовать весь комплекс медико-биологических требований к аппликационным лекарственным формам.

Основным принципом при создании полимерных пленок является обеспечение ограничения высвобождения биологически активных веществ из лекарственной формы с помощью различных полимерных дозирующих устройств. Если необходимое для получения терапевтического эффекта высвобождение биологически активных веществ существенно превышает поток насыщения, то такое лечение невозможно. Поэтому, комбинируя различные материалы композиционной матрицы, можно подобрать нужную дозировку лекарственных веществ.

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением. Основная задача систем с контролируемым высвобождением лекарственных веществ - создать и постоянно поддерживать заданный уровень концентрации лекарственных веществ в организме.

Преимущества лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- возможность быстрого достижения и длительного поддержания необходимого уровня концентрации лекарственных веществ в биожидкостях и тканях организма (от нескольких часов до нескольких лет);
- уменьшение или практически отсутствие колебаний концентрации лекарственных веществ в крови;
- снижение или полное исключение побочных действий лекарственных веществ;
- сокращение частоты приема лекарственных форм;
- сокращение дозы лекарственных веществ (экономический эффект);
- облегчение применения лекарственных форм (при отсутствии медицинского персонала).

К направленным системам доставки лекарственных веществ к месту их действия с активным механизмом индуцирования за счет внешних воздействий магнитного поля относятся магнитоуправляемые системы. Это разновидность терапевтических систем, в основе создания которых лежит разработка специальных полимерных матриц и включение в них частиц различных металлов и неметаллов (Fe, Cr, C, Mn, Si и др.) Под действием

внешнего магнитного поля осуществляется транспорт лекарственных веществ к органу-мишени и активное их высвобождение.

Двухслойные таблетки. Двухслойные таблетки - это дозированная форма, которая приобретает все большую популярность по всему миру. Разделение двух активных фармацевтических субстанций с помощью двух разных слоев обеспечивает определенные преимущества для таблеток, в которых две смешанные активные фармацевтические субстанции.

Разделение активных фармацевтических субстанций, которые являются несовместимыми:

- разное время распада для каждого слоя;
- комбинация разных профилей растворения.

Производство двухслойных таблеток сложнее, чем прессование однослойных таблеток.

Магнитоуправляемые (магнитные) лекарственные системы. Известно, что магнитные поля с определенными биотропными параметрами обладают противовоспалительным, антимикробным, седативным, анальгетическим, противоотечным действием и др. Сочетание магнитных полей с лекарственной формой значительно повышает биодоступность лекарственных веществ и зачастую позволяет создать лекарственную форму с контролируемой скоростью высвобождения.

Для придания лекарственной форме магнитных свойств в состав вводят мелкодисперсный магнитный материал, чаще всего это ферра- и ферри-магнетики. Таким образом, магнитная лекарственная форма (магнитоуправляемая лекарственная форма) представляет собой сложный комплекс лекарственных веществ, вспомогательных веществ и магнитных наполнителей.

Магнитные наполнители - это вещества, способные сильно намагничиваться под действием даже слабого магнитного наполнителя и сохранять намагниченность при устранении источника магнитного наполнителя.

Применение магнитоуправляемых систем в медицине:

1. Магнитоуправляемое контрастирование в ангио- и рентгенографии;
2. Искусственное тромбирование пораженных органов с целью их хирургического удаления, а также артериальных аневризм;
3. Активный транспорт лекарственных веществ к органу мишени и создание в нем «лекарственного депо»;

4. Исследования скорости кровотока и микроциркуляции;
5. Высокоградиентная магнитная сепарация форменных элементов крови⁴⁵.

Близко к рассматриваемому вопросу стоит проблема адресной, прицельной доставки лекарств к органам–мишеням. Наночастицы, могут служить «курьерами», адресно доставляющими лекарственные вещества к необходимым органам, например, существует такое вещество как куркумин, обладающий мощным противораковым действием, но его использование было практически невозможно из-за плохой растворимости в воде (основного вещества внутренней среды организма), использование контейнера из наночастиц позволило исследователям из Индии обойти это ограничение. Наночастицы в таких случаях, служат не только переносчиком терапевтических средств, но и защитным каркасом для них. Для доставки специализированных средств возможно и использование бактерий, как показали исследования американских ученых. Бактерии перемещаются при помощи жгутиков – молекулярных пропеллеров, подчиняясь сигналам рецепторов, которые чувствуют малейшие изменения концентрации определенных химических веществ. Инновационный лекарственный препарат в Евросоюзе подразумевает «...новую активную субстанцию или уже известный фармакологический продукт при новом показании к его применению...».

Огромный пул современных лекарственных средств также составляют инновационные препараты, получаемые биотехнологическим путем. Среди них особый интерес фармакологов и клиницистов вызывают средства на основе моноклональных антител, которые в настоящее время находятся в III фазе клинических испытаний либо уже начали использоваться в клинической практике:

Новые наноматериалы для создания лекарственных форм. За последние 20 лет нанотехнологии оказали существенное влияние на системы доставки лекарств, позволили решить вопросы растворимости и биодоступности лекарственных препаратов, помогли уменьшить системные и нецелевые побочные эффекты. Специфические формы и малые размеры позволили осуществлять доставку различных терапевтических агентов к труднодоступным целям, например, позволили преодолеть гематоэнцефалический барьер или доставлять лекарства внутрь клеточного ядра.

⁴⁵ Kostriba J, Alwarafi A, Vlcek J. Social Pharmacy as a field of study in undergraduate pharmacy education, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research 2014: 48-1:6-12.

Несмотря на успехи развития данной области, остаются нерешенными вопросы, связанные с долгосрочной безопасностью и токсичностью нанолечебных форм, а также их разложением и биосовместимостью. Появились новые наноматериалы, способные изменить и улучшить технологии доставки малых молекул, макромолекул и препаратов на основе нуклеиновых кислот: нанобомбы, нанопокрyтия и нанотрубки.

«Нанобомба» - аллотропная форма углерода C-60, имеющая сферическую структуру, на которую нанесены активные молекулы лекарственного препарата. «Нанобомбы» способны доставить лекарство напрямую внутрь тела вируса для предотвращения его репликации. Также возможно размещение химиотерапевтических агентов внутри C-60 для доставки напрямую в раковые клетки. В настоящее время основная проблема использования этих «нанобомб» заключается в поиске надежного и доступного метода нацеливания на индивидуальные клетки для доставки требуемого препарата.

Нанопокрyтия представляют собой сферические углеродные структуры, покрытые внешним металлическим слоем, обычно золотом. Данные структуры имеют уникальные оптические и проводящие свойства, что делает из них перспективных кандидатов на роль диагностических медицинских устройств и систем доставки лекарств. В нанопокрyтия могут быть вставлены полимеры, содержащие лекарственные препараты. Высвобождение лекарственного препарата может осуществляться под воздействием инфракрасного лазера, волнами СВЧ диапазона или механическими воздействиями, что приводит, например, к термическому разрушению опухоли и кровеносных сосудов, снабжающих опухоль.

Нанотрубки. Использование углеродных нанотрубок также является многообещающей технологией доставки лекарств и диагностических носителей. Углеродные нанотрубки цилиндрической формы, а её размеры составляют всего несколько нанометров в диаметре, что облегчает проникновение через клеточные мембраны, и даже через ядерную мембрану клетки действующих веществ. Стенки нанотрубок становятся функциональными, как только к ним прикрепляются лекарственные препараты.

Инновационные лекарственные формы позволяют фармацевтическим производителям осваивать новые рынки, свободные от конкуренции:

- «биотехнологические» препараты (рекомбинантные белки и моноклональные антитела)
- нанотехнологии (специальные материалы)

- оборудование (современные мониторы дыхания, спинтронные датчики медицинского оборудования), диагностика (реагенты биологического детектирования и маркирования),
 - тканевая инженерия (реагенты для трансфекции – метода изучения и управления экспрессией генов),
 - импланты в травматологии и ортопедии,
 - хирургия (расходные материалы с противомикробной активностью)
 - фармакология (целевая доставка лекарств к клеткам мишеням, улучшение растворимости лекарств)
 - токсикология (расходные для высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Поддерживающие или улучшающие фармацевтические продуктовые инновации способствуют росту конкуренции, что способствует снижению цен и благоприятно для потребителей и общества в целом. Широкое распространение нового терапевтического класса препаратов проявляет его недостатки, и фармацевтические фирмы получают информацию для совершенствования класса, достигая более эффективного, безопасного и избирательного действия. В хорошо исследованном и коммерчески развитом терапевтическом классе почти никогда не бывают ведущими препараты, выведенные на рынок первыми.

Первоначальный препарат, сделавший прорыв в терапии, служит основой для формирования нового терапевтического класса. Появляются новые вещества с аналогичными свойствами, и новый класс препаратов превращается в базовую терапевтическую единицу.

Конечной целью использования фармацевтической продуктовой инновации является улучшение стандартов лечения. При этом на новый уровень выходит эффективность лечения и безопасность.

Библиографический список

1. Здоровье-21: Основы политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ: введение (Европейская серия по достижению здоровья для всех, № 5), Всемирная организация здравоохранения Европейское региональное бюро. – Копенгаген, май 1998.
2. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 24 марта 2010 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 31 марта 2010 г. // Справочно-правовая система «КонсультантПлюс»

3. Bouchard, R.A. Qualifying Intellectual Property II: A Novel innovation Index for Pharmaceutical Products. University of Manitoba. In press, 2012. Kolbin A.S. What does we wait from an innovative drug? The clinical pharmacology view. In Adam Smith Conferences' 2nd International Forum Innovative Drug Research and Development in Russia, Moscow, 21-22.11.2011.

4. Kolbin, A.S. What does we wait from an innovative drug? The clinical pharmacology view. In Adam Smith Conferences' 2nd International Forum Innovative Drug Research and Development in Russia, Moscow, 21-22.11.2011.

5. Kostriba J, Alwarafi A, Vlcek J. Social Pharmacy as a field of study in undergraduate pharmacy education, Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research 2014: 48-1:6-12.

Коршунова Оксана Вадимовна - к.м.н., старший преподаватель, ТГМУ
Сафонова Ирина Николаевна - ассистент, ТГМУ

Korshunova Oksana Vadimovna - candidate of medical sciences, senior lecturer, TGMU

Safonova Irina Nikolaevna - assistant, TGMU

Глава 4. Решение проблемы антибиотикорезистентности *H. Pylori* с помощью метода определения уреазной активности микроорганизма (Богачева Н.В., Колеватых Е.П.)

Распространенность хеликобактериоза, подходы к назначению эрадикационной терапии. *H. pylori* является одной из самых распространенных инфекций на земном шаре. По некоторым данным, до 50 % населения во всем мире инфицированы этим микроорганизмом^{46, 47, 48, 49}.

В настоящее время установлено, что бактерия является причиной развития хеликобактерного хронического гастрита, важнейшим фактором патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, лимфомы желудка низкой степени злокачественности (MALT-лимфомы), а также рака желудка⁵⁰. В большинстве случаев в результате заражения *H. pylori* в организме человека развивается хронический антральный гастрит, часто которого составляет до 90 % без каких-либо клинических проявлений^{51,52}.

Решающее значение в развитии определенного типа патологии желудка играет фенотипическая и генотипическая характеристика микроорганизма, а также состояние иммунной системы макроорганизма⁵³.

⁴⁶ Шкитин В.А., А.И. Шпирна Роль *H. pylori* в патологии человека [Текст] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4, № 2. – С. 128-145.

⁴⁷ Шургина И.С., Гуляев А.Н. Инфекция *H. pylori*. Современный взгляд на проблему [Текст] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Вып. 1. – С. 29-38.

⁴⁸ Kikuchi S., Dore D.M. Epidemiology of *H. pylori* Infection [Text] // Helicobacter. – 2005. – Vol. 10. – P.1.

⁴⁹ Suerbaum S., Michetti P. *H. pylori* Infection [Text] // The New Eng J Med. – 2002. – Vol. 347. – P-175-186

⁵⁰ Сарсенбаева, А.С. Методы диагностики инфекции *H. pylori*: учеб. пособие [Текст] // Челябинск: изд. УМК, 2005. – 35 с

⁵¹ Морозова И.А. *H. pylori* и воспалительные процессы в желудке [Текст] // Альманах медицины. – 2006. – № 14. – С. 14-19.

⁵² Авдеев В.Г. Современная терапия язвенной болезни [Текст] // Медицинский совет. – 2010. – № 5-6. – С. 108-111.

⁵³ Аруин Л.И., Капуллер Л.А., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника: учебное пособие // М.: Триада Х. – 1998. – С. 496-509.

Ранняя диагностика хеликобактерного гастрита с проведением эрадикационной терапии позволяет значительно снизить риск развития рака желудка⁵⁴.

Проблема разработки схем эрадикационной терапии решается ведущими учеными мира уже более 20 лет⁵⁵. В 1996 году в городе Маастрихт прошла первая конференция, на которой было принято решение, о регулярном совещании экспертов с интервалом 4-5 лет для последовательной актуализации рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H.pylori*⁵⁶.

В настоящее время для проведения эрадикационной терапии применяют стандартные комбинации антибиотиков из основной и резервной групп (таблица 1)^{57, 58, 59, 60, 61, 62}.

⁵⁴ Мокрецова И.М., Тарасова Т.С., Богачева Н.В. Совершенствование методики микробиологической диагностики хеликобактериоза // Всероссийская ежегодная научно-техническая конференция «Общество, наука, инновации». – 2012. – С. 141-146.

⁵⁵ Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.М., Кочетов С.А. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* [Текст] // Медицинский совет. – 2012. – № 8. – С. 10-19.

⁵⁶ Malfertheiner P., Megraud F., O'Morian C. Current European concepts in the management of *H. pylori* Infection. Maastricht consensus report [Text] // Eur. J. Gastroenterology and Hepatology. – 1997. – № 9. – P.1-2.

⁵⁷ Самсонов А.А. Антибиотики схем эрадикации *H. pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2008. – № 4. – С.63-68.

⁵⁸ Баранов, А.А. Инфекция *H. pylori* [Текст] / А.А.Баранов, П.Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 1. – С.12-16.

⁵⁹ Татаринцов П.А., Татаринцов П.А., Грацианская А.Н., Щербаков П.Л. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 94-96.

⁶⁰ Василевский И.В., Самсонов И.В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием Нифуроксазида [Текст] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 1. – С.8-14.

⁶¹ Новоселов А.В., Новоселов В.С. Алгоритм подбора антихеликобактерной терапии [Текст] // Доктор. Ру. – 2012. – № 3. – С.59-65.

⁶² Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита [Текст] // РМЖ. – 2010. – № 28. – С.3-7.

Таблица 4.1

Антибактериальные препараты, применяемые для эрадикационной терапии *H.pylori*

Антибактериальные препараты, применяемые для эрадикации <i>H.pylori</i> из групп	
основной	резервной
1. Полусинтетические аминопенициллины (амоксциллин) 2. Макролиды (кларитромицин) 3. Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин) 4. Нитроимидазолы (метронидазол, тинидазол) 5. Препараты висмута (висмута трикалия дицетрат, субцитрат висмута)	1. Нитрофураны (фуразолидон) 2. Макролиды (азитромицин, рокситромицин) 3. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) 4. Рифампицины (рифабутин, рифампицин)

Таблица 4.2

Фармакодинамика отдельных групп антибиотиков

Группа антибиотиков	Точка приложения действия препарата
Макролиды Тетрациклины	Нарушение синтеза белка в рибосомах бактерии
Препараты висмута	Нарушение синтеза АТФ
Нитроимидазолы, фторхинолоны, Нитрофураны	Нарушение репликации ДНК микроорганизма
β – лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы)	Воздействие на пенициллинсвязывающий белок клеточной стенки бактерии <i>H. pylori</i>

Согласно Маастрихт-1 и Маастрихт-2 соглашениям, рациональная эрадикационная терапия *H.pylori*, обеспечивающая эффективность от 70 до 100 %, включает применение схем первой и второй линии ^{63, 64, 65, 66}.

Схема первой линии: ИПП + амоксициллин (2000 мг/сут) в два приема + кларитромицин (1000 мг/сут) в два приема во время еды в течение 7 дней. При отсутствии эрадикации возбудителя через 4-6 недель после полной

⁶³ Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [Текст] // Врач. – 2012. – № 1. – С.36-38.

⁶⁴ Абдулхаков, Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии [Текст] // Практическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 7-10.

⁶⁵ Исаков В.А. Маастрихтское соглашение IV [Электронный ресурс] / Url: <http://mdtube.ru/videos/682> (дата обращения 16.12.2014).

⁶⁶ Рекомендации Маастрихт IV. Url: <http://www.amamed.ru/news/news.php?action2=read&tid=212&selectArchive=true> (дата обращения 16.12.2014).

отмены антибиотиков пациенту назначается схема терапии второй линии: висмута трикалия дицетрат 480 мг/сут, тетрациклин 2000 мг/сут, метронидазол 1000 мг/сут и ИПП в двойной дозе.

По рекомендациям Маастрихтского соглашения III в терапию первой линии не были внесены существенные изменения. Но было определено, что кларитромицин и метронидазол могут быть назначены только, если резистентность наиболее распространенных штаммов *H.pylori* в данном регионе не превышает 15-20 % и 40 % соответственно. В схему второй линии были внесены незначительные изменения, а именно, было увеличена доза метронидазола до 1500 мг/сут. Также была введена тройная терапия, включающая ИПП, амоксициллин (2000 мг/сут) в комбинации с тетрациклином (2000 мг/сут) или фуразолидоном (400 мг/сут). Срок лечения был пролонгирован до 14 дней, т.к. данный срок лечения увеличивает эффективность эрадикационной терапии на 12 % по сравнению с 7-дневной схемой лечения⁶⁷.

Согласно 4-му Маастрихтскому соглашению, для эрадикации *H.pylori* рекомендованы следующие схемы лечения:

- 1) тройная стандартная терапия: ИПП + кларитромицин + амоксициллин (7-14 дней);
- 2) последовательная терапия: ИПП + амоксициллин (5 дней), затем ИПП + кларитромицин + метронидазол (5 дней);
- 3) квадротерапия без препаратов висмута: ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол (10 дней);
- 4) квадротерапия на основе препаратов висмута: ИПП + висмут ткалия дицетат + тетрациклин + метронидазол (10 дней);
- 5) тройная терапия на основе левофлоксацина: ИПП + левофлоксацин + амоксициллин (10 дней)

В России у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии в качестве альтернативы успешно рассматривалась терапия, включающая нитрофураны (фуразолидон, нифуротель)^{68, 69}.

С развитием антибиотикоустойчивости клинических штаммов *H.pylori* ведущую роль в эрадикационной терапии начинает играть висмута трикалия

⁶⁷ Kim B.G., Lee D.H., Ye B.D. Comparison of 7-day and 14-day [Text] // Published online. – 2012.

⁶⁸ Файзуллина Р.А. *H. pylori* – инфекция и новые возможности ее эрадикации [Текст] // Практическая медицина. – 2010. – № 1. – С.4-8.

⁶⁹ Ткач С.М., Николаева А.П. Эрадикация инфекции *H. pylori*: современное состояние проблемы с точки зрения доказательной медицины [Текст] // Київ: Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1. – С.55-61.

дицитрат (Де-Нол)⁷⁰. Это обусловлено отсутствием к нему резистентности у *H. pylori* и таких побочных эффектов, как диарея и дисбиоз кишечника⁷¹. Вистут трикалия дицетрат обладает цитопротективными свойствами, благодаря которым данное вещество обеспечивает эффективную защиту клеток слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления⁷². Выявлено, что препараты висмута обладают эффективностью как к вегетативным, так и к кокковым формам *H.pylori*, а также усиливает секрецию эндогенных простагландинов в слизистой желудка^{73, 74}.

Залогом успешной терапии хеликобактериоза, безусловно, является правильный выбор эрадикационной схемы, а также выполнение больным в полном объеме назначенного лечения⁷⁵.

Однако, несмотря на имеющиеся данные о положительном эффекте применения эрадикационной терапии *H. Pylori*⁷⁶, остается много вопросов, требующих детального и глубокого изучения. К их числу относятся: выбор адекватного и экономически выгодного диагностического алгоритма, выбор эффективной схемы лечения в условиях увеличения распространенности штаммов *H. pylori*, устойчивых к ряду широко используемых антибиотиков⁷⁷.

⁷⁰ Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита [Текст] // Российский медицинский журнал (Болезни органов пищеварения). – 2010. – Т. 18. – № 28. – С.26-30.

⁷¹ Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *H. pylori* в клинической практике [Текст] // Спб.:ИнформМед. – 2001. – 572 с.

⁷² Арунин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: то следует принять и что вызывает сомнения? // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С.11-18.

⁷³ Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *H. pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута [Текст] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №6. – С.116-121.

⁷⁴ Лазебник Л.Б., Бородин Д.С., Белоусова Н.Л. XII съезд НОГР – 1-2 марта 2012, Москва. – Тезисы докладов. – 17 с.

⁷⁵ Фадеенко Г.Д. Инфекция *H. pylori*. Итоги 20-летнего изучения её патогенности [Текст] // Медицина. – 2004. – Вып.7. – С.113-119.

⁷⁶ Исаков В.А., Златкина А.Р., Никитина Н.В. Изучение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, и его практическое значение // Альманах клинической медицины. 1998. – №1. – С.107-111.

⁷⁷ Смирнова Д.Н., Богачева Н.В. Актуальность изучения антибиотикорезистентности *H. pylori* // Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция: Общество, наука, инновации. – 2015. – С. 154-156.

По данным проведенных исследований резистентность *H.pylori* к антибиотикам снижает эффективность любой терапии в среднем на 15-30 %⁷⁸.

Причины развития антибиотикорезистентности *H.pylori*. Антибиотикорезистентность – устойчивость бактерий, вирусов и грибов к антибактериальным препаратам, применяемым для терапии инфекции, вызываемой соответствующими микроорганизмами. Устойчивость микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам может быть природной (видовой), которая обусловлена отсутствием мишени для действия антибиотика, и приобретенной, возникающей в результате генетической рекомбинации или мутации микроорганизма⁷⁹.

В настоящее время именно антибиотикорезистентность рассматривают как основной фактор, негативно воздействующий на эффективность эрадикационной терапии^{80, 81, 82, 83}.

Известно, что *H.pylori* имеет природную устойчивость к гликопептидам (ванкомицину), сульфаниламидам, полимиксину, хинолонам первого поколения (налиндиксовой кислоте), триметоприму, противогрибковым препаратам (нистатину, амфотерицину В) и циклогексимиду⁸⁴. Антибиотики, к которым *H.pylori* невосприимчив от природы, входят в состав питательных

⁷⁸ Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В. Антибиотикорезистентность *H. pylori*. Результаты микробиологического регионального исследования [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2011. – Т.21. – № 2. – С.37-42.

⁷⁹ Эрдес С.И., Леоневская Н.М., Кудрявцева Л.В. Современное состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* у детей и взрослых и её клиническое значение [Текст] // Доктор.Ру. – 2011. – № 2. – С. 48-54.

⁸⁰ Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антимикробной терапии [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2013. – № 10. – С.11-15.

⁸¹ Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам [Текст] // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С.11-15.

⁸² Megraud F. Resistance of *H. pylori* to antibiotics [Text] // Clinical pharmacology and therapy of *Helicobacter pylori* infection. Program basic Clinical Pharmacology, 1999. – P.329-345.

⁸³ Поздеев А.О., Морозова Л.Г., Поздеев О.К. Первичная чувствительность к антибактериальным препаратам среди штаммов *H. pylori*, выделенных от пациентов с хроническими гастритами и гастродуоденитами [Текст] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, Вып. 2. – С. 44-48.

⁸⁴ Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения [Текст] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т.12, № 1. – С.57-66.

сред, которые применяются для первичного выделения данного микроорганизма из биопсийного материала с целью подавления роста сопутствующей микрофлоры⁸⁵.

Эффективность определенных схем лечения может варьировать в зависимости от распространенности штаммов, резистентных к основным антибиотикам, используемым в схемах противохеликобактерной терапии⁸⁶. В таблице 3 представлена эффективность схем лечения в зависимости от резистентности штаммов *H.pylori*.

Таблица 4.3

Эффективность рекомендуемых схем лечения в зависимости от первичной резистентности *H.pylori* к антибиотикам в популяции инфицированных лиц

Первичная резистентность, %	Схемы лечения	Эффективность рекомендуемых систем, %
Метронидазол < 30 Кларитромицин < 15	ИПП-КЛА-АМО	85-95
	ИПП-КЛА-МЕТ	85-95
	ВИС-КЛА-МЕТ	85-95
Метронидазол > 30 Кларитромицин < 15	ИПП-КЛА-АМО	85-95
	ВИС-КЛА-АМО	85-95
	ИПП-ВИС-МЕТ-ТЕТ	50-95
Метронидазол > 30 Кларитромицин > 15	ИПП-ВИС-ТЕТ-МЕТ	50-95
Примечания: ИПП – ингибитор протонной помпы, КЛА – кларитромицин, АМО – амоксициллин, МЕТ – метронидазол, ВИС – препараты висмута, ТЕТ – тетрациклин		

На сегодняшний день описана резистентности *H.pylori* ко всем основным группам антибиотиков, используемых в схемах противохеликобактерной терапии: производным нитроимидазола, лактамам, макролидам, тетрациклинам и нитрофуранам⁸⁷.

Антибиотикорезистентность *H. pylori* рассматривается как главный фактор, детерминирующий эффективность применения различных схем

⁸⁵ Tytgat, G.N. Digestion [Text] // Threatment of peptic ulcer. – 1998. – № 5. – P. 446-452.

⁸⁶ Цуканов В.В. Современные аспекты эрадикации *H. pylori* // Доктор. Ру. – 2010. – № 1. – С.12-17.

⁸⁷ Lee, A. *H. pylori* techciques for clinical diagnosis and basic research [Text]. –1996. – С. 20-21.

лечения. В связи с этим изучение чувствительности *H.pylori* к антибактериальным препаратам приобретает все большую актуальность⁸⁸.

Методы определения антибиотикочувствительности. Ещё во второй половине 60-х годов были разработаны стандартные методы определения антибиотикочувствительности, которые остаются актуальными и на сегодняшний день:

- Диско-диффузионный метод
- Метод серийных разведений

Исследованию по оценке антибиотикочувствительности подлежат чистые культуры микроорганизмов⁸⁹.

Диско-диффузионный метод определения чувствительности основан на диффузии антибиотика из носителя в плотную питательную среду и подавлении роста исследуемой культуры в той зоне, где концентрация антибиотика превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК)⁹⁰.

Принцип диско-диффузионного метода основан на ингибции антибиотиком поверхностного роста микроорганизмов на плотной питательной среде. В данном методе в качестве носителя антибактериального препарата выступает бумажный диск. Диск с антибиотиком помещается на поверхность питательной среды сразу после посева исследуемой культуры. При этом практически одновременно происходят два процесса: диффузия антибиотика из диска и рост микроорганизмов на поверхности питательной среды. В определенных пределах величина диаметра зоны просветления (подавления роста) обратно пропорциональна МПК. Но данный метод является неточным, по его результатам можно отнести исследуемый микроорганизм к одной из трех категорий чувствительности: чувствительные, средне-чувствительные и устойчивые.

Результат учитывается по величине диаметра зоны подавления роста вокруг диска в мм (рисунок 4.1).

⁸⁸ Лоранская И.В., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. 2013. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология. 31: 1638-1640.

⁸⁹ Жуховицкий В.Г. Микробиологическая диагностика хеликобактериоза [Текст] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С.34-35.

⁹⁰ МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [Текст]. – Введ.04.03.2004. – М., 2004.

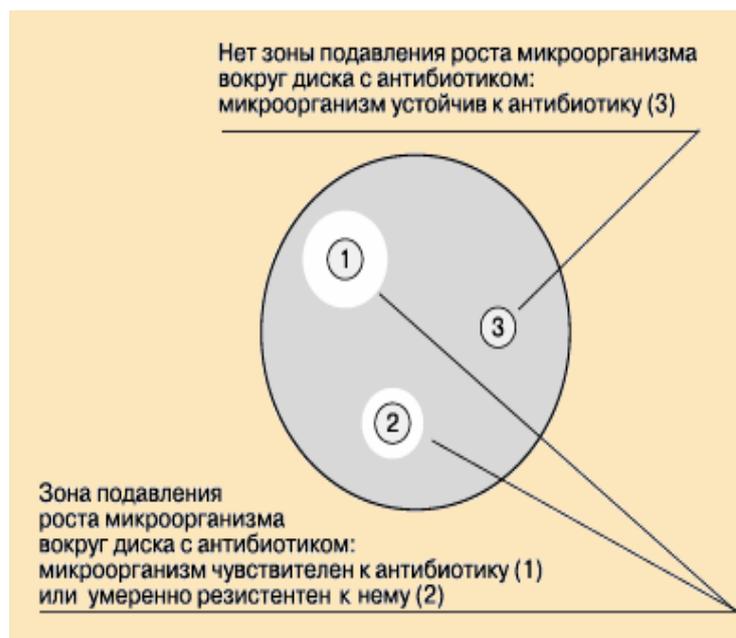


Рисунок 4.1. Методика определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом

Критерии оценки чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Критерии оценки чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом

Диаметр зоны задержки роста микроорганизма, мм	Критерий оценки чувствительности микроорганизма
0-5	резистентность
5-10	малая чувствительность
11-20	средняя чувствительность
более 22	высокая чувствительность

Диско-диффузионный метод позволяет получить лишь качественные результаты определения антибиотикоустойчивость⁹¹.

Е-тест представляет собой узкую полоску полимера (0,5×6 см), на которую нанесен градиент концентраций антибиотика от минимальных до максимальных доз. Если концентрация препарата в какой-либо зоне превышает МПК, то происходит подавление роста культуры вокруг данной зоны.

⁹¹ Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *H. pylori* у детей и выбор терапии [Текст] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том 5. – № 5. – С.46-50.

Концентрации антибиотика нанесены на каждую зону Е-теста типографическим способом (рисунок 4.2)⁹².

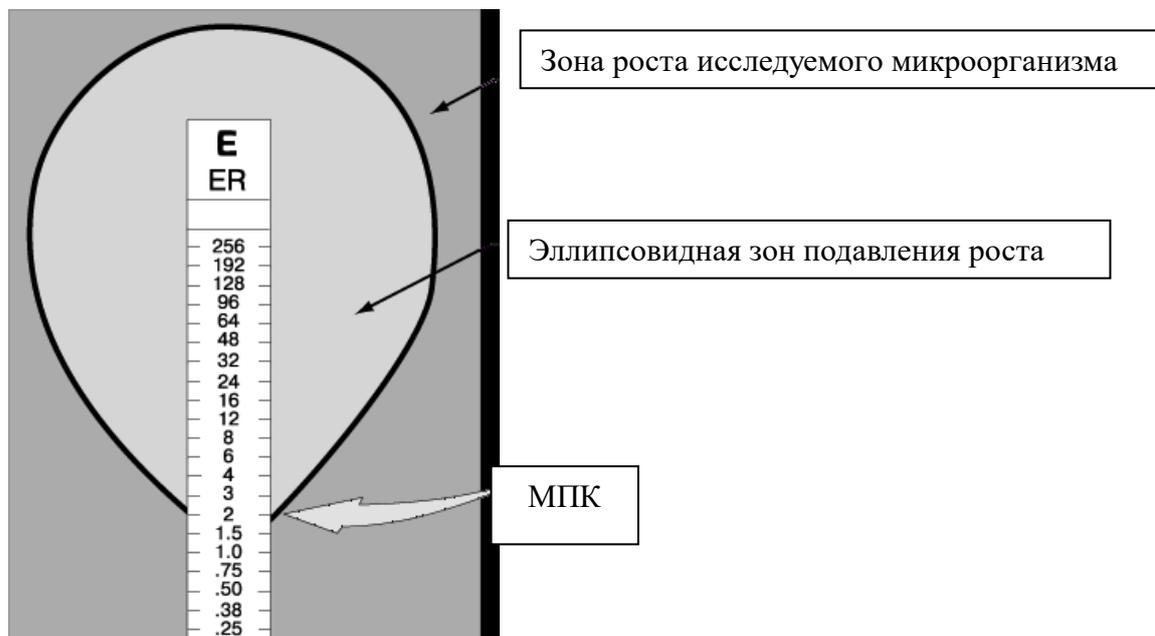


Рисунок 4.2. Определение МПК антибиотика с помощью Е-теста

Метод серийных разведений применяется для определения минимальной подавляющей концентрации. Существуют две модификации метода – определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам на жидких и на плотных питательных средах.

Суть метода заключается в приготовлении ряда последовательных разведений антибиотиков в питательной среде с внесением во все разведения исследуемой культуры. По подавлению роста микроорганизма определенной концентрацией антибиотика в питательной среде судят о степени его чувствительности.

Если на жидкой питательной среде можно определить чувствительность к антибиотикам у одного штамма, то на чашках Петри с плотной питательной средой можно определить чувствительность к антибиотикам одновременно у 20 и более штаммов при посеве штрихом.

⁹² Мухамедшина А.В., Антонова Е.А., А.Р. Халихан Роль специфической диагностики *H. pylori* в оценке эффективности эрадикационной терапии [Текст] // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – 17 с.

Метод двукратных разведений в жидких питательных средах. Готовят ряд (6-10) двукратных последовательных разведений антибиотика. Для этого среду разливают по 2 мл в 6-10 пробирок. В первую пробирку добавляют 2 мл раствора антибиотика определенной концентрации, перемешивают, после чего переносят в следующую пробирку, продолжая разведение до предпоследней пробирки, из которой удаляют 2 мл содержимого. Последняя – шестая (десятая) пробирка служит контролем роста культуры.

В каждую пробирку с соответствующим разведением антибиотика, а также в контрольную пробирку добавляют по 0,2 мл приготовленной взвеси микроорганизмов из расчета 0,1-1 млн. микробных тел на 1 мл среды в зависимости от вида микроорганизма. Для быстрорастущих микроорганизмов используют нижнюю границу интервала доз, для медленно растущих – верхнюю. В зависимости от величины посевной дозы значения МПК антибиотика может колебаться: при увеличении дозы – чувствительность снижается за счет возрастания воздействия, образуемого микроорганизмами большого количества ферментов, инактивирующих антибиотики.

Учет результатов исследования проводят следующим образом: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК антибиотика в отношении исследуемого штамма и указывает на степень его чувствительности.

Метод серийных разведений в плотной питательной среде. Готовят серию разведений антибиотика в агаре, добавляя один объем, содержащий определенное разведение препарата, к 9 объемам агара.

Перед постановкой опыта агар расплавляют в водяной бане и после его охлаждения до 55-60 °С в каждую пробирку добавляют по 1,5 мл соответствующего разведения антибиотика (в бульоне), тщательно перемешивают и выливают в чашку Петри. В контрольную пробирку вместо раствора антибиотика вносят 1,5 мл дистиллированной воды.

Далее чашку Петри делят на сектора, на каждый из которых засевают культуру исследуемого штамма. Посев делают петлей или пастеровской пипеткой. Для посева часто пользуются также специальным штампом-репликатором, позволяющим нанести на поверхность агара одновременно 25-32 испытуемые культуры.

Учет результатов исследования проводят следующим образом: за МПК антибиотика для данного штамма принимают ту концентрацию его в

среде, при которой отсутствуют признаки роста культуры на поверхности агара (или вместо сплошного газона имеется рост отдельных колоний)⁹³.

Однако все вышеперечисленные методы контроля антибиотикорезистентности не лишены недостатков.

Таким образом, распространенность *H. pylori*, достаточно высокий процент хеликобактерассоциированных заболеваний, развитие осложнений, в том числе малигнизации, на фоне сенсбилизации микроорганизмом вызывает необходимость в каждом конкретном случае решать вопрос об эрадикации – полном уничтожении вегетативных и кокковых форм данного возбудителя в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Несмотря на имеющиеся данные о положительном эффекте применения эрадикационной терапии *H. pylori*, остается много вопросов, требующих детального и глубокого изучения. К их числу относятся: выбор адекватного и экономически выгодного диагностического алгоритма, выбор эффективной схемы лечения в условиях увеличения распространенности штаммов *H. pylori*, устойчивых к ряду широко используемых антибиотиков.

Фармакотерапия хеликобактериоза в настоящее время является одной из динамично развивающихся областей медицины, поскольку данный патоген сравнительно быстро развивает невосприимчивость к антибактериальным препаратам, применяемым с целью эрадикации. В связи с этим оценка резистентности *H. pylori* к препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии, а также разработка новых рациональных способов определения антибиотикочувствительности, является актуальной проблемой в гастроэнтерологии и экспериментальной фармакологии.

Экспериментальные исследования антибиотикорезистентности *H. pylori* с использованием стандартных методов и современного метода оценки уреазной активности микроорганизма. Целью экспериментального исследования явилось определение антибиотикоустойчивости штаммов *H. pylori* к препаратам, включенным в схемы эрадикационной терапии.

Антибиотикоустойчивость штаммов *H. pylori* определяли тремя методами:

- диско-диффузионным методом;
- методом двукратных разведений в жидкой питательной среде;
- с помощью уреазного теста в планшетах;

⁹³ Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых [Текст] // РЖГГК. – 2012. – Т.22. № 1. – С.87-89.

Определение чувствительности к антибиотикам было проведено в отношении девяти штаммов *H.pylori*. В качестве отрицательного контроля использовали микробную культуру *Escherichia coli* штамм С-600.

На основании анализа научных данных для исследования антибиотикочувствительности микроорганизмов были выбраны антибактериальные препараты, наиболее часто используемые в схемах эрадикационной терапии хеликобактериозов: кларитромицин, амоксициллин, доксициклин, метронидазол, ципрофлоксацин, фуразолидон⁹⁴.

H.pylori выращивали на колумбийском агаре («Oxoid LDT», Англия) с кровью и антибиотиками ванкомицином (300 мкг·л⁻¹) и амфотерицином (300 мкг·л⁻¹) в микроаэрофильных условиях (5 % O₂, 5-10 % CO₂, 85-90 % N₂) при температуре 37 °С в течение 3-5 суток. *E.coli* выращивали на мясо-пептонном агаре при температуре 37 °С в течение суток. Микробиологическую идентификацию культур *H.pylori* проводили, используя биохимические тесты (оксидазный, каталазный и уреазный) и микроскопию с окраской мазков по Граму.

Для определения антибиотикоустойчивости штаммов *H.pylori* диско-диффузионным методом⁹⁵ культуры микроорганизма выращивали на селективной питательной среде (колумбийском агаре) с антибиотиками – амфотерицином (300 мкг·л⁻¹) и ванкомицином (мкг·л⁻¹). Из выращенных культур по стандарту мутности ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ (ОСО 42-28-85П) готовили микробную взвесь с концентрацией, соответствующей 10 единицам ОСО 42-28-85П, эквивалентную 1·10⁹ м.к.·см⁻³. Для разведения культуры используют 0,9 % раствор натрия хлорида с рН 7,0±0,2 ЕД). На чашку с селективной плотной питательной средой наносили 0,1 мл полученной взвеси и распределяли шпателем по поверхности среды. После подсушивания посевного материала на поверхность стерильным пинцетом наносили бумажные диски, пропитанные антибиотиками: доксициклином, фуразолидоном, кларитромицином, оксациклином и ципрофлоксацином. Засеянные чашки ставили в термостат при 37 °С на 3-5 суток. Результаты учитывают, изменяя диаметр зоны задержки роста микробов.

⁹⁴ Сизенцов А.Н., Мисетов И.А., Каримов И.Ф. Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник // Оренбургский гос. Ун-т. – Оренбург: ОГУ. – 2012. – 489 с.

⁹⁵ Поздеев О.К. 2004. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-МЕД: 110-111.

По результатам диско-диффузионного метода определения антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* чувствительность к кларитромицину выявлена в 88,9 % (из них 12,5 % малочувствительны, а 87,5 % обладают средней степенью чувствительности), по отношению к доксициклину выявлена 100 % чувствительность (из них 11,1 % штаммов малочувствительны, 11,1 % – высокочувствительны), к оксациллину выявлена резистентность для 88,9 % штаммов, тогда как к ципрофлоксацину исследованные штаммы чувствительны в 100 % случаев (из них 77,7 % обладают высокой чувствительностью к данному антибиотику), к фуразолидону также обнаружена чувствительность среди 100 % исследованных штаммов (таблица 4.5).

Таблица 4.5
Определение чувствительности штаммов *H.pylori* к антибиотикам диско-диффузионным методом

Проба	Размер зоны ингибции роста культуры <i>H.pylori</i> при использовании антибиотика (мг·л ⁻¹) и оценка степени чувствительности				
	КЛА	ДОК	ОКС	ЦИП	ФУР
1	19 (ч)	14 (ч)	0 (р)	18 (ч)	13 (ч)
2	12 (ч)	23 (вч)	0 (р)	25 (вч)	15 (ч)
3	15 (ч)	15 (ч)	0 (р)	32 (вч)	23 (вч)
4	10 (мч)	15 (ч)	8 (мч)	20 (ч)	15 (ч)
5	14 (ч)	14 (ч)	0 (р)	28 (вч)	16 (ч)
6	11 (ч)	7 (мч)	0 (р)	30 (вч)	15 (ч)
7	16 (ч)	12 (ч)	0 (р)	25 (вч)	12 (ч)
8	0 (р)	20 (ч)	0 (р)	26 (вч)	18 (ч)
9	15 (ч)	15 (ч)	0 (р)	28 (вч)	18 (ч)

Примечания:
1. КЛА – кларитромицин, ДОК – доксициклин, ОКС – оксациллин, ЦИП – ципрофлоксацин, ФУР – фуразолидон
2. вч-высокочувствителен; ч- чувствителен; мч-малочувствителен; р-резистентный

Определение антибиотикостойчивости методом двукратных разведений в жидкой питательной среде проводили в соответствие со схемой, представленной на рисунке 4.3.

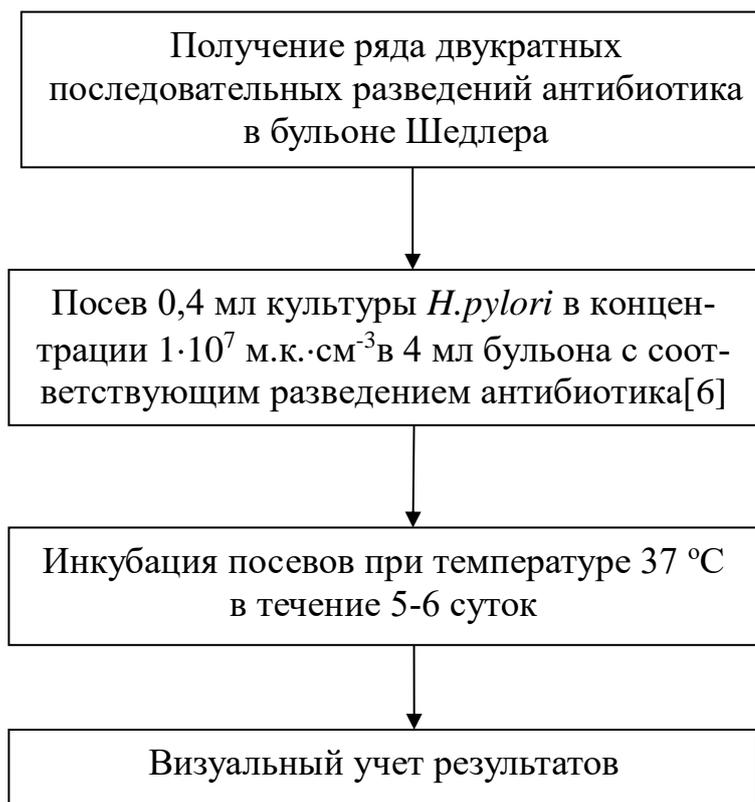


Рисунок 4.3. Схема определения антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* методом двукратных разведений в жидкой питательной среде

На первом этапе исследования приготовили растворы антибиотиков. Для этого таблетки, содержащие антибиотик, измельчали в стерильной ступке при помощи пестика. На аналитических весах отмеряли 512 мг антибиотика и растворяли в 10 мл растворителя, получали основной раствор антибиотика с концентрацией $51200 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$. В таблице 4.6 указаны растворители для выбранных антибиотиков. Подбор растворителей производился на основании анализа литературных источников^{96, 97, 98} и экспериментально.

⁹⁶ Григорович Н.А., Дорофтиенко С.Ф., Григорович Т.М. Химические, биологические свойства. Клиническое применение. (Обзор литературы). – г.Минск. – [Режим доступа] URL: <http://grigorovich-oglog.info/nanotechnologicheskij-lekarstvennyiy-preparat-dimeksid.html> (дата просмотра 15.05.2015).

⁹⁷ Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л.С. Страчунский, Ю.Б.Белоусова, С.Н. Козлов // НИИАХ СГМА. – 2007. – 415 с.

⁹⁸ Алешкин В.А., Исаева Г.Ш., Селькова Е.П., Афанасьева С.С. Двухфазная питательная среда для тонкослойного культивирования *H. pylori* и способ его осуществления: патент РФ на изобретение № 2012125394/10. – 2013.

Таблица 4.6

Растворители для приготовления основных растворов антибиотиков

Антибиотик	Растворитель
Кларитромицин	96 %-ый этанол
Доксициклин	96 %-ый этанол
Метронидазол	Диметилсульфоксид
Ципрофлоксацин	0,9 %-ый раствор натрия хлорида
Амоксилав	0,9 %-ый раствор натрия хлорида
Фуразолидон	Диметилсульфоксид

Из основного раствора антибиотика с концентрацией $51200 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$, используя бульон Шедлера готовили десятикратные разведения путем последовательного переноса по $0,40 \text{ см}^3$ раствора в $3,60 \text{ см}^3$ бульона, получая концентрации $5120, 512 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$ (рабочий раствор).

Для постановки теста готовили ряд двукратных последовательных разведений антибиотика с концентрацией от 256 до $0,016 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$. Бульон Шедлера разливали по 4 мл в 15 пробирок. В первую пробирку добавляли 4 мл рабочего раствора антибиотика с концентрацией $512 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$, перемешивали, после чего 4 мл содержимого первой пробирки переносили в следующую пробирку, продолжая разведение до предпоследней пробирки, из которой удаляли 4 мл содержимого. Также готовили две контрольных пробирки – контроль роста культуры и контроль стерильности среды.

Приготовление суспензии *H.pylori* проводили следующим образом. Культуру *H.pylori* выращивали на селективной питательной среде – колумбийском кровяном агаре с антибиотиками амфотерицином ($300 \text{ мкг}\cdot\text{л}^{-1}$) и ванкомицином ($300 \text{ мкг}\cdot\text{л}^{-1}$) в эксикаторе при температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3-5 суток. После микробиологической и биохимической идентификации *H.pylori* из выращенной культуры по стандартному образцу мутности ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ (ОСО 42-28-85П) готовили микробную взвесь с концентрацией, соответствующей 10 единицам ОСО 42-28-85П, эквивалентную $1\cdot 10^9 \text{ м.к.}\cdot\text{см}^{-3}$. Для разведения культуры использовали $0,9 \%$ раствор натрия хлорида с рН $7,0\pm 0,2 \text{ ЕД}$.

Из культуры *H.pylori* с концентрацией $1\cdot 10^9 \text{ м.к.}\cdot\text{см}^{-3}$, используя бульон Шедлера, готовили десятикратные разведения путем последовательного переноса по $0,10 \text{ см}^3$ суспензии клеток в $0,9\cdot\text{см}^3$ бульона, получая концентрации $1\cdot 10^8, 1\cdot 10^7 \text{ м.к.}\cdot\text{см}^{-3}$. Для проверки чувствительности к антибиотикам использовали суспензию клеток с концентрацией $1\cdot 10^7 \text{ м.к.}\cdot\text{см}^{-3}$.

Определение антибиотикочувствительности осуществляли по следующей схеме. В каждую пробирку с соответствующим разведением антибиотика, а также в контрольную пробирку (контроль роста) добавляли по 0,4 мл приготовленной взвеси микроорганизмов из расчета 1 млн. микробных тел на 1 мл среды. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК антибиотика в отношении исследуемого штамма и указывает на степень его чувствительности.

Содержимое пробирок инкубировали в течение 5-6 суток при температуре 37 °С в микроаэрофильных условиях.

Определение чувствительности *H. pylori* к каждому антибиотику проводили дважды. При втором определении использовали более узкий диапазон концентраций антибиотика с учетом результатов первого эксперимента.

Определение чувствительности *H.pylori* к антибиотикам с помощью уреазного теста в планшетах⁹⁹. Для определения антибиотикоустойчивости штаммов *H.pylori* с помощью уреазного теста в планшетах были выбраны те же антибиотики, что и при определении МПК методом двукратных разведений в жидких питательных средах в пробирках.

Последовательность выполнения методики выглядела следующим образом. В лунки стерильного 96-луночного планшета вносили по 100 мкл бульона Шедлера. Выбор концентраций антибиотиков для эксперимента был осуществлен по результатам предварительных опытов с более широким диапазоном значений. Антибиотик выбранной концентрации вносили в первую лунку каждого горизонтального ряда планшета и титровали слева направо, перенося 100 мкл из каждой предыдущей лунки в последующую до 12 лунки, из которой 100 мкл удаляют. В каждую лунку первого горизонтального ряда вносят по 10 мкл бульона, в лунки остальных горизонтальных рядов, вносят 10 мкл готовой взвеси культуры *H.pylori*, выделенной из биологического материала соответствующего пациента, в концентрации $1 \cdot 10^7$ м.к.·см⁻¹, получая конечную концентрацию культуры в каждой лунке $1 \cdot 10^6$ м.к.·см⁻¹. Схемы опытов с каждым антибиотиком представлены в таблицах 7, 9, 11, 12, 14, 16.

Содержимое планшета закрывали крышкой и инкубировали в микроаэрофильных условиях (5 % O₂, 5-10 % CO₂, 85-90 % N₂) в течение 24 ч

⁹⁹ Богачева Н. В., Дармов И.В., Смирнова Д. Н. Способ определения чувствительности *H.pylori* к антибиотикам: патент РФ на изобретение № 2588469. – Дата регистрации: 14.05.2015. – Номер заявки: 2015118121/10. – 2016.

при температуре 37 °С . Для создания микроаэрофильных условий использовали эксикатор со свечой или анаэроустат с газогенераторными пакетами «GAS PAK 150» («Becton Dickinson», США). По окончании времени инкубации в каждую лунку вносят 50 мкл индикатора, используемого для биохимической идентификации *H.pylori* при постановке уреазного теста.

Выбор времени инкубации был определен экспериментальным путем. При инкубации содержимого планшета более 24 ч (в течение 48 ч) после добавления индикатора значение оптической плотности, определяемое на спектрофотометре, превышало 1,0, что затрудняло интерпретацию результатов.

Результаты оценивают на планшетном спектрофотометре типа Multiscan ascent (Финляндия), измеряя оптическую плотность содержимого лунок планшета при длине волны 630 нм. Схема постановки опыта представлена в таблице 26.

Принцип оценки чувствительности *H.pylori* к антибиотикам, входящим в схемы эрадикационной терапии с использованием мочевины и фенолового красного заключается в следующем. Если соответствующая концентрация антибиотика не подавляет рост *H.pylori*, микроорганизм размножается и продуцирует уреазу. При добавлении реагента, содержащего мочевины, уреазы взаимодействует с мочевиной, при этом мочевина разлагается на углекислый газ и аммиак. Аммиак сдвигает рН среды в щелочную сторону, что сопровождается изменением цвета индикатора на розово-оранжевый. Таким образом, чем интенсивней окраска реагента, тем выше оптическая плотность и тем менее чувствителен микроорганизм к антибиотику.

За минимальную подавляющую концентрацию принимают ту концентрацию антибиотика, которой соответствует первое минимальное значение оптической плотности в лунке, отличающееся от предыдущего не менее чем в 2 раза.

Микроскопия мазков, сделанных из соответствующих лунок, показала отсутствие в мазках микробных клеток. При высеве содержимого из таких лунок на колумбийский агар рост микроорганизма отсутствовал.

Для отрицательного контроля была использована уреазонегативная культура *Escherichia coli*. Определение чувствительности *E.coli* к антибиотикам с помощью уреазного теста в планшетах не выявило закономерностей, определяемых при постановке данного теста с уреазепозитивной *H.pylori*.

Определение антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* к кларитромицину

Таблица 4.7

Схема постановки опыта при определении чувствительности штаммов *H.pylori* к кларитромицину

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
А	110 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 (мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 (мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А10 (0,125мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик
В	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А10 (0,125мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
С	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256- 128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
Примечания: 1. Б.Ш. – бульон Шедлера; 2. АБ – антибиотик; 3. Культура 1, 2 – номер штамма <i>Helicobacter pylori</i> ; 4. Индик. – индикатор, реагент для уреазного теста; 5. В горизонтальных рядах D1- D12, E1-E12, F1-F12, G1-G12, H1-H12 ставят аналогичный опыт с культурами 3,4,5,6,7 соответственно.												

Результаты оценки чувствительности штаммов *H.pylori* к кларитромицину с помощью уреазного теста в планшетах представлены в таблице 8.

Таблица 4.8

Результат определения минимальной подавляющей концентрации кларитромицина в отношении культур *H.pylori* на иммуно-ферментном анализаторе

Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												МПК, мг·л ⁻¹
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,063	
1	0,090	0,090	0,301	0,286	0,428	0,492	0,521	0,578	0,589	0,643	0,674	0,703	64
2	0,003	0,009	0,004	0,003	0,003	0,156	0,197	0,212	0,267	0,312	0,345	0,458	8
3	0,045	0,010	0,176	0,263	0,605	0,785	0,765	0,810	0,827	0,865	0,912	0,934	64
4	0,003	0,006	0,019	0,345	0,371	0,412	0,478	0,518	0,543	0,582	0,602	0,623	32
5	0,009	0,007	0,018	0,190	0,125	0,219	0,245	0,278	0,316	0,376	0,423	0,454	32
6	0,005	0,006	0,004	0,012	0,373	0,432	0,476	0,512	0,534	0,587	0,634	0,678	16
7	0,014	0,011	0,034	0,550	0,597	0,612	0,643	0,654	0,721	0,743	0,765	0,778	64
8	0,003	0,329	0,804	0,872	0,902	0,909	0,917	0,934	0,964	0,976	0,982	0,991	128
9	0,001	0,001	0,003	0,144	0,432	0,564	0,587	0,612	0,632	0,678	0,732	0,765	32

Примечание:
 «*» – ОП = Хср.оп.-Хср.к., где: оп – опытная проба (культура клеток *H.pylori* из биопсийного материала с антибиотиками), поставленная в двух повторностях; к – контрольная проба, поставленная в двух повторностях (среда с различными концентрациями соответствующих антибиотиков)

На примере оценки МПК кларитромицина в отношении культуры *H.pylori*, штамм 2 построен график зависимости оптической плотности содержимого лунок планшета от концентрации антибиотика в лунках (рисунок 4.4). Значение МПК находится в точке выхода графика на «плато».

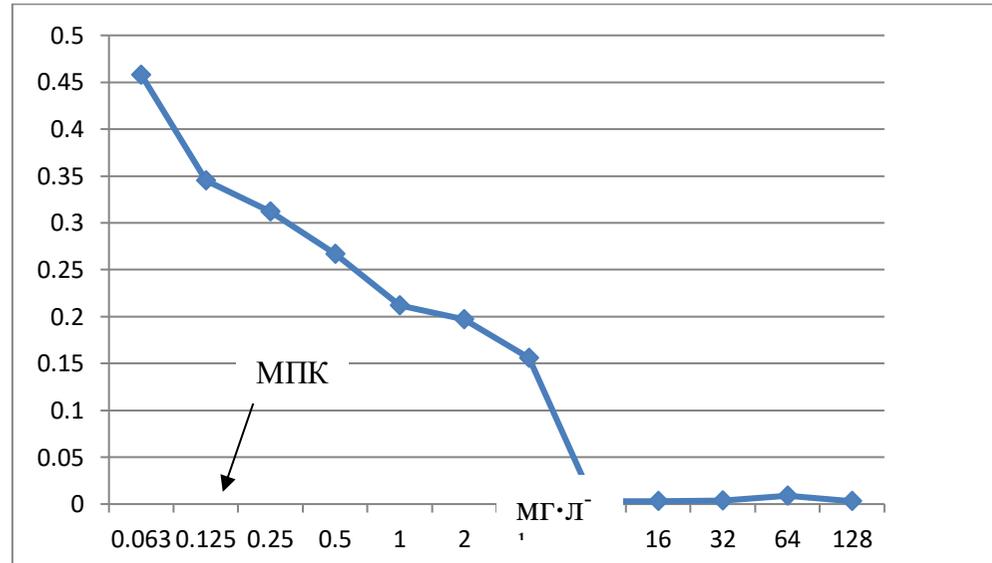


Рисунок 4.4. Соотношение концентрации кларитромицина ($\text{мг}\cdot\text{л}^{-1}$) и оптической плотности содержимого лунок планшета при определении МПК антибиотика в отношении культуры *H.pylori*, штамм 2

Из данных, представленных на рисунке 4.4, следует, что МПК для кларитромицина в отношении тестируемой культуры *H.pylori* составляет $8 \text{ мг}\cdot\text{л}^{-1}$. На графике эта концентрация соответствует точке выхода его на «плато».

Определение антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* к доксициклину.

Таблица 4.9

Схема постановки опыта при определении чувствительности штаммов *H.pylori* к доксициклину

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
А	110 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик
В	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
С	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
Примечания:												
<ol style="list-style-type: none"> Б.Ш. – бульон Шедлера; АБ – антибиотик; Культура 1, 2 – номер штамма <i>Helicobacter pylori</i>; Индик. – индикатор, реагент для уреазного теста; В горизонтальных рядах D1- D12, E1-E12, F1-F12, G1-G12, H1-H12 ставят аналогичный опыт с культурами 3,4,5,6,7 соответственно 												

Результаты оценки чувствительности штаммов *H.pylori* к доксициклину представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

Определение минимальной подавляющей концентрации доксициклина в отношении культур *H.pylori* на иммуноферментном анализаторе

Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												МПК, мг·л ⁻¹
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,063	
1	0,002	0,003	0,002	0,005	0,229	0,365	0,610	0,653	0,712	0,734	0,765	0,798	16
2	0,002	0,003	0,005	0,006	0,002	0,004	0,005	0,002	0,004	0,145	0,241	0,287	0,5
3	0,042	0,005	0,007	0,010	0,551	0,556	0,571	0,751	0,739	0,709	0,713	0,605	16
4	0,015	0,011	0,007	0,008	0,012	0,517	0,534	0,564	0,612	0,639	0,706	0,732	8
5	0,011	0,018	0,036	0,289	0,464	0,527	0,496	0,515	0,491	0,494	0,464	0,494	32
6	0,003	0,005	0,004	0,119	0,478	0,482	0,453	0,655	0,62	0,688	0,674	0,627	32
7	0,006	0,005	0,005	0,106	0,630	0,664	0,675	0,689	0,712	0,732	0,786	0,801	32
8	0,020	0,015	0,014	0,006	0,589	0,826	0,950	0,897	0,912	0,932	0,954	0,978	16
Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												МПК, мг·л ⁻¹
9	0,005	0,011	0,017	0,594	0,559	0,537	0,668	0,678	0,689	0,699	0,709	0,713	

Примечание:
 «*» – ОП=Хср.оп.-Хср.к., где: оп – опытная проба (культура клеток *H.pylori* из биопсийного материала с антибиотиками), поставленная в двух повторностях; к – контрольная проба, поставленная в двух повторностях (среда с различными концентрациями соответствующих антибиотиков)

На примере оценки МПК доксициклина в отношении культуры *H.pylori*, штамм 1 построен график зависимости оптической плотности содержимого лунок планшета от концентрации антибиотика в лунках (рисунок 4.5). Значение МПК находится в точке выхода графика на «плато».

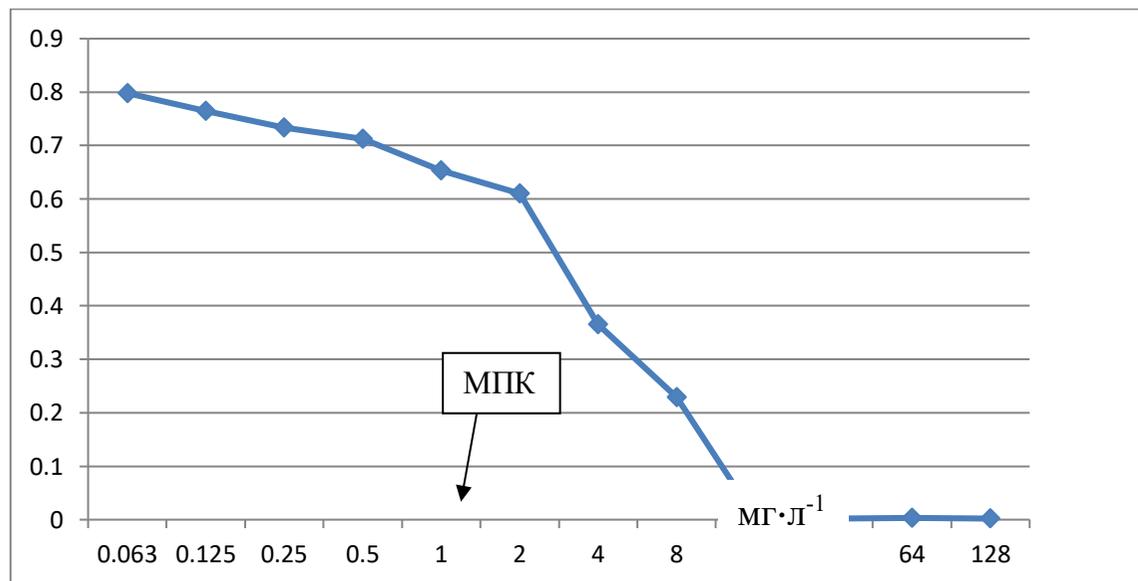


Рисунок 4.5. Соотношение концентрации доксициклина (мг·л⁻¹) и оптической плотности содержимого лунок планшета при определении МПК антибиотика в отношении культуры *H.pylori*, штамм 1

Из данных, представленных на рисунке 4.5, следует, что МПК доксициклина в отношении тестируемой культуры *H.pylori* составляет 16 мг·л⁻¹. На графике эта концентрация соответствует точке выхода его на «плато».

Определение антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* к метронидазолу.

Таблица 4.11

Схема постановки опыта при определении чувствительности штаммов *H.pylori* к метронидазолу

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
А	110 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (1024-512 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (256 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (128 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (64 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (32 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (16 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (8 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (4 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (2 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (1 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,5мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из. А11 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик
В	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (1024-512 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (256 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,5мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.
С	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (1024- 512 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (256 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.
Примечания: 1. Б.Ш. – бульон Шедлера; 2. АБ – антибиотик; 3. Культура 1, 2 – номер штамма <i>Helicobacter pylori</i> ; 4. Индик. – индикатор, реагент для уреазного теста; 5. В горизонтальных рядах D1- D12, E1-E12, F1-F12, G1-G12, H1-H12 ставят аналогичный опыт с культурами 3,4,5,6,7 соответственно												

Результаты оценки чувствительности штаммов *H.pylori* к метронидазолу представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12

Определение минимальной подавляющей концентрации метронидазола в отношении культур *H.pylori* на иммуно-ферментном анализаторе

Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												Σ □ ◊ МГ
	512	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0,50	0,25	
1	0,316	0,422	0,416	0,459	0,496	0,516	0,584	0,447	0,549	0,503	0,538	0,555	У
2	0,151	0,201	0,206	0,182	0,326	0,324	0,353	0,225	0,254	0,283	0,279	0,310	У
3	0,304	0,412	0,439	0,538	0,543	0,506	0,525	0,562	0,560	0,558	0,545	0,483	У
4	0,312	0,367	0,430	0,412	0,456	0,502	0,517	0,489	0,612	0,632	0,654	0,678	У
5	0,400	0,436	0,495	0,517	0,547	0,558	0,550	0,579	0,511	0,542	0,448	0,533	У
6	0,376	0,472	0,48	0,488	0,413	0,397	0,435	0,556	0,436	0,561	0,472	0,445	У
7	0,421	0,557	0,507	0,640	0,643	0,678	0,701	0,695	0,716	0,765	0,788	0,812	У
8	0,382	0,306	0,314	0,356	0,413	0,432	0,478	0,508	0,614	0,639	0,712	0,744	У
9	0,413	0,447	0,450	0,525	0,457	0,520	0,554	0,418	0,538	0,466	0,347	0,438	У

Примечание:

«*» – ОП=Хср.оп.-Хср.к., где: оп – опытная проба (культура клеток *H.pylori* из биопсийного материала с антибиотиками), поставленная в двух повторностях; к – контрольная проба, поставленная в двух повторностях (среда с различными концентрациями соответствующих антибиотиков; У – утойчивость к антибиотику

По результатам эксперимента у всех исследованных штаммов выявлена антибиотикоустойчивость к метронидазолу.

Определение антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* к ципрофлоксацину.

Таблица 4.13

Схема постановки опыта при определении чувствительности штаммов *H.pylori* к ципрофлоксацину

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	110 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (64-32 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (16 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (8 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А3 (4 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А4 (2 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А5 (1 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А6 (0,5 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А7 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А8 (0,125 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А9 (0,063 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А10 (0,032 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш 100 мкл из А11 (0,016 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик
B	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (64-32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А3 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А4 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А5 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А6 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А7 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А8 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А9 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А10 (0,032 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А11 (0,016 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
C	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (64- 32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А3 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А4 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А5 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А6 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А7 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А8 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А9 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А10 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)	100 мкл Б.Ш 100 мкл из А11 (0,032 мг·л ⁻¹) 10 мкл Куль- туры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹)
C	Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл ин- дик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.	Через 24 ч – 50 мкл индик.
Примечания: 1. Б.Ш. – бульон Шедлера; 2. АБ – антибиотик; 3. Культура 1, 2 – номер штамма <i>H.pylori</i> ; 4. Индик. – индикатор, реагент для уреазного теста; 5. В горизонтальных рядах D1- D12, E1-E12, F1-F12, G1-G12, H1-H12 ставят аналогичный опыт с культурами 3,4,5,6,7 соответственно												

Результаты оценки чувствительности штаммов *H.pylori* к ципрофлоксацину с помощью уреазного теста в планшетах представлены в таблице 14.

Таблица 4.14

Определение минимальной подавляющей концентрации ципрофлоксацина в отношении культур *H.pylori* на иммуноферментном анализаторе

Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												МПК, мг·л ⁻¹
	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,063	0,032	0,016	
1	0,004	0,005	0,006	0,006	0,005	0,004	0,004	0,004	0,006	0,008	0,135	0,140	0,063
2	0,006	0,007	0,007	0,006	0,007	0,013	0,227	0,227	0,234	0,238	0,285	0,290	1,000
3	0,007	0,005	0,004	0,002	0,002	0,001	0,001	0,001	0,025	0,040	0,070	0,167	0,032
4	0,004	0,004	0,005	0,003	0,003	0,002	0,001	0,001	0,001	0,167	0,231	0,265	0,125
5	0,007	0,008	0,005	0,004	0,007	0,006	0,007	0,005	0,003	0,002	0,001	0,189	0,032
6	0,009	0,008	0,007	0,006	0,005	0,003	0,001	0,004	0,005	0,006	0,007	0,231	0,032
7	0,004	0,005	0,007	0,006	0,005	0,006	0,006	0,007	0,008	0,01	0,172	0,180	0,063
8	0,007	0,008	0,007	0,009	0,008	0,008	0,009	0,011	0,007	0,008	0,776	0,780	0,063
Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												Σ □ √ Σ
9	0,006	0,007	0,006	0,007	0,007	0,006	0,006	0,008	0,012	0,125	0,212	0,218	0,125
Примечание: «*» – ОП = Хср.оп.-Хср.к., где: оп – опытная проба (культура клеток <i>H.pylori</i> из биопсийного материала с антибиотиками), поставленная в двух повторностях; к – контрольная проба, поставленная в двух повторностях (среда с различными концентрациями соответствующих антибиотиков)													

На примере оценки МПК ципрофлоксацина в отношении культуры *H.pylori*, штамм 4 построен график зависимости оптической плотности содержимого лунок планшета от концентрации антибиотика в лунках (рисунок 4.6). Значение МПК находится в точке выхода графика на «плато».

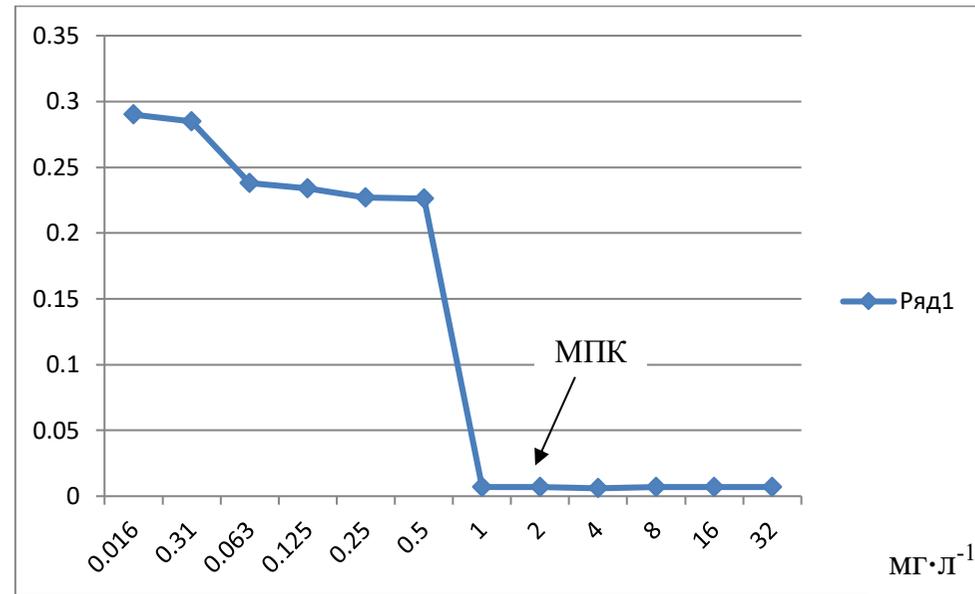


Рисунок 4.6. Соотношение концентрации ципрофлоксацина (мг·л⁻¹) и оптической плотности содержимого лунок планшета при определении МПК антибиотика в отношении культуры *H.pylori*, штамм 4

Из данных, представленных на рисунке 6, следует, что МПК ципрофлоксацина в отношении тестируемой культуры *H.pylori* составляет 1 мг·л⁻¹. На графике эта концентрация соответствует точке выхода его на «плато».

Определение антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* к амоксициллину.

Таблица 4.15

Схема постановки опыта при определении чувствительности штаммов *H. pylori* к амоксициллину

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
А	110 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (1024-512 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (256 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (128 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (64 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (32 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (16 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (8 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (4 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (2 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (1 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,5 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик
В	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (1024-512 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (256 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
С	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (1025- 512 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (256 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
Примечания:													
1. Б.Ш. – бульон Шедлера;													
2. АБ – антибиотик;													
3. Культура 1, 2 – номер штамма <i>H. pylori</i> ;													
4. Индик. – индикатор, реагент для уреазного теста;													
5. В горизонтальных рядах D1- D12, E1-E12, F1-F12, G1-G12, H1-H12 ставят аналогичный опыт с культурами 3,4,5,6,7 соответственно													

Результаты оценки чувствительности штаммов *H.pylori* к амоксициллину с помощью уреазного теста в планшетах представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16

Определение минимальной подавляющей концентрации амоксициллина в отношении культур *H.pylori* путем постановки уреазного теста с феноловым красным в планшетах

Штамм	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг·л ⁻¹ ...												Σ □ К, мг
	512	256	128	64	32	16	8	4	2	1	0,50	0,25	
1	0,024	0,017	0,018	0,001	0,001	0,202	0,306	0,266	0,388	0,510	0,563	0,528	32
2	0,007	0,019	0,001	0,002	0,001	0,001	0,009	0,008	0,002	0,027	0,081	0,162	2
3	0,003	0,007	0,015	0,102	0,113	0,181	0,089	0,173	0,226	0,285	0,319	0,413	128
4	0,001	0,001	0,002	0,001	0,063	0,086	0,367	0,433	0,616	0,518	0,797	0,841	64
5	0,011	0,004	0,001	0,001	0,348	0,255	0,378	0,325	0,380	0,495	0,531	0,708	64
6	0,016	0,007	0,057	0,140	0,171	0,228	0,271	0,300	0,359	0,381	0,441	0,408	256
7	0,006	0,005	0,010	0,014	0,677	0,770	0,832	0,912	0,904	0,971	0,978	0,967	64
8	0,005	0,093	0,426	0,376	0,266	0,292	0,451	0,491	0,969	0,998	0,762	0,970	256
9	0,001	0,009	0,003	0,013	0,071	0,465	0,347	0,363	0,493	0,606	0,727	0,827	64

Примечание:
 «*» – ОП=Хср.оп.-Хср.к., где: оп – опытная проба (культура клеток *H.pylori* из биопсийного материала с антибиотиками), поставленная в двух повторностях; к – контрольная проба, поставленная в двух повторностях (среда с различными концентрациями соответствующих антибиотиков)

На примере оценки МПК амоксициллина в отношении культуры *H.pylori*, штамм 8 построен график зависимости оптической плотности содержимого лунок планшета от концентрации антибиотика в лунках (рисунок 4.7). Значение МПК находится в точке выхода графика на «плато».

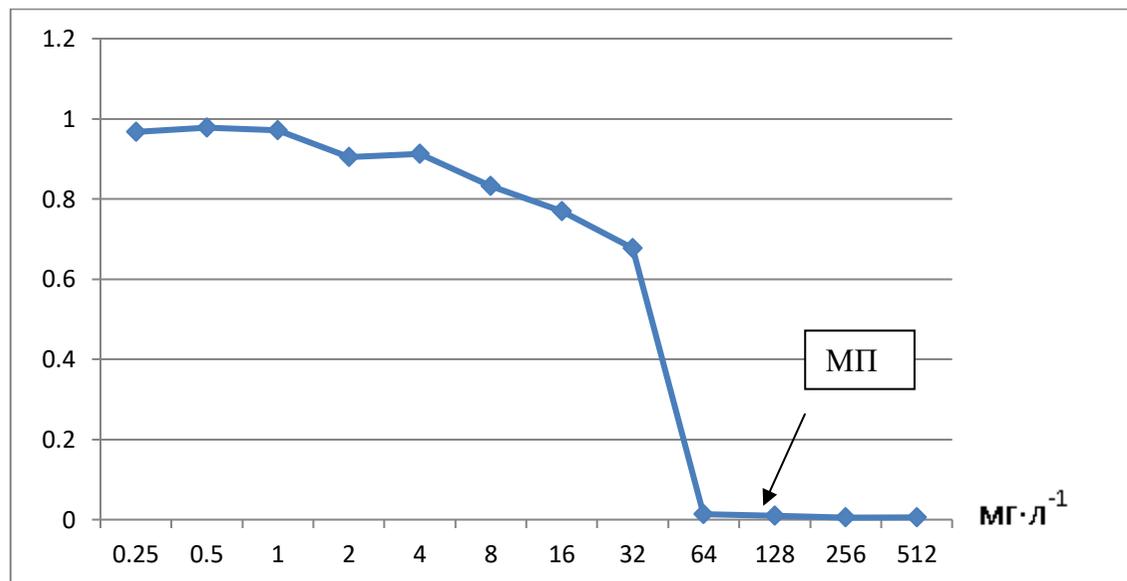


Рисунок 4.7. Соотношение концентрации амоксициллина (мг·л⁻¹) и оптической плотности содержимого лунок планшета при определении МПК антибиотика в отношении культуры *H.pylori*, штамм 8

Из данных, представленных на рисунке 7, следует, что МПК амоксициллина в отношении тестируемой культуры *H.pylori* составляет 64 мг·л⁻¹. На графике эта концентрация соответствует точке выхода его на «плато».

Определение антибиотикочувствительности штаммов *H.pylori* к фуразолидону.

Таблица 4.17

Схема постановки опыта при определении чувствительности штаммов *H. pylori* к фуразолидону

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	110 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик	110 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик
B	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 1 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
C	100 мкл Б.Ш. 100 мкл АБ (256-128 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А1 (64 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А2 (32 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А3 (16 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А4 (8 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А5 (4 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А6 (2 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А7 (1 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А8 (0,5 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А9 (0,25 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А10 (0,125 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.	100 мкл Б.Ш. 100 мкл из А11 (0,063 мг·л ⁻¹) 10 мкл Культуры 2 (1·10 ⁷ м.к.·см ⁻¹) Через 24 ч – 50 мкл индик.
Примечания: <ol style="list-style-type: none"> 1. Б.Ш. – бульон Шедлера; 2. АБ – антибиотик; 3. Культура 1, 2 – номер штамма <i>Helicobacter pylori</i>; 4. Индик. – индикатор, реагент для уреазного теста; 5. В горизонтальных рядах D1- D12, E1-E12, F1-F12, G1-G12, H1-H12 ставят аналогичный опыт с культурами 3,4,5,6,7 соответственно. 												

Результаты оценки чувствительности штаммов *H.pylori* к фуразолидону представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18

Определение минимальной подавляющей концентрации фуразолидона для *H.pylori* путем постановки уреазного теста с феноловым красным в планшетах с использованием содержимого пробирок

Номер культуры <i>H.pylori</i>	Оптическая плотность пробы (Оп)* при концентрации антибиотика в лунке, мг/л ...											МПК, мг·л ⁻¹
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	
1	0,012	0,027	0,022	0,395	0,407	0,452	0,443	0,476	0,517	0,543	0,587	32
2	0,034	0,031	0,06	0,365	0,380	0,495	0,506	0,563	0,612	0,619	0,673	32
3	0,002	0,002	0,024	0,003	0,005	0,317	0,376	0,387	0,404	0,487	0,492	8
4	0,008	0,001	0,008	0,005	0,145	0,103	0,203	0,276	0,342	0,378	0,418	16
5	0,022	0,021	0,025	0,004	0,002	0,003	0,123	0,202	0,218	0,275	0,276	4
6	0,001	0,001	0,008	0,015	0,190	0,230	0,236	0,267	0,342	0,378	0,452	16
7	0,010	0,013	0,004	0,003	0,165	0,178	0,254	0,239	0,310	0,326	0,349	16
8	0,007	0,003	0,018	0,006	0,002	0,180	0,178	0,218	0,287	0,342	0,322	8
9	0,001	0,001	0,002	0,003	0,001	0,009	0,017	0,017	0,309	0,555	0,632	1

Примечание: «*» – ОП=Хср.п.-Хср.к., где: п – опытная проба (культура клеток *H.pylori* из биопсийного материала с антибиотиками), поставленная в двух повторностях; к – контрольная проба, поставленная в двух повторностях (среда с различными концентрациями соответствующих антибиотиков)

На примере оценки МПК фуразолидона в отношении культуры *H.pylori*, штамм 8 построен график зависимости оптической плотности содержимого лунок планшета от концентрации антибиотика в лунках (рисунок 4.8). Значение МПК находится в точке выхода графика на «плато».

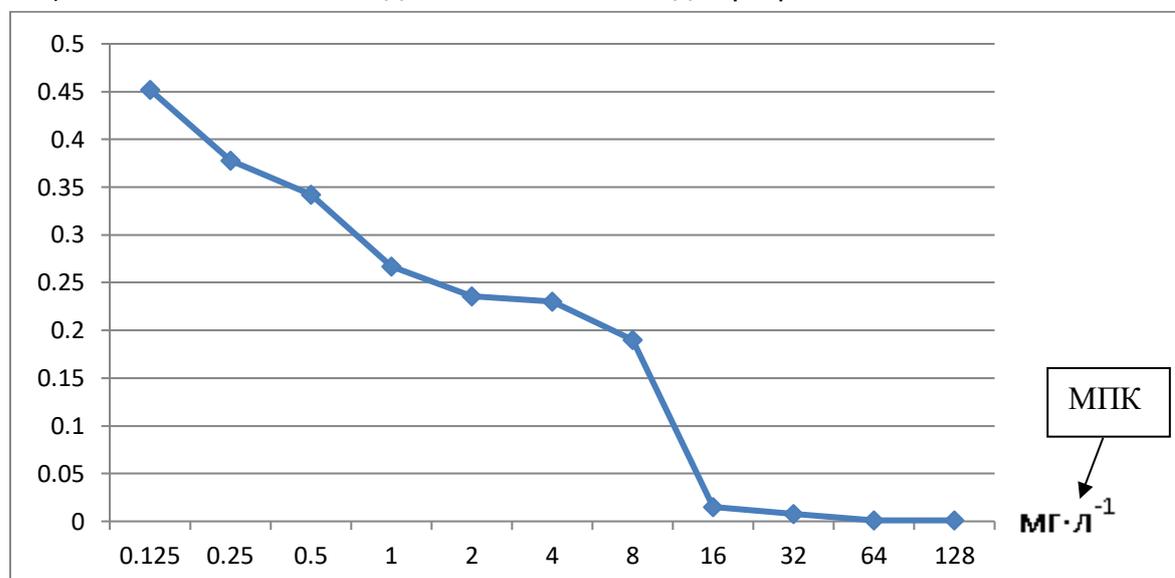


Рисунок 4.8. Соотношение концентрации фуразолидона (мг·л⁻¹) и оптической плотности содержимого лунок планшета при определении МПК антибиотика в отношении культуры *H.pylori*, штамм 4

Из данных, представленных на рисунке 8, следует, что МПК фуразолидона в отношении тестируемой культуры *H.pylori* составляет 16 мг·л⁻¹. На графике эта концентрация соответствует точке выхода его на «плато».

Сопоставление результатов определения МПК антибиотиков методом двукратных разведений и при помощи уреазного теста в планшетах. В таблице 4.19 представлены результаты определения чувствительности культур *H. pylori* к антибиотикам с использованием различных условий постановки уреазного теста (непосредственно в планшетах через 24 ч и в планшетах при использовании содержимого пробирок после 5-ти суток инкубации).

Таблица 4.19

Результаты определения чувствительности культур *H. pylori* к антибиотикам с использованием различных условий постановки уреазного теста

Культура	Результат определения МПК антибиотика ... в пробирках (1) и в планшетах (2), мг·л ⁻¹											
	КЛА		ДОК		МЕТ		ЦИП		АМО		ФУР	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1з	32	64	16	16	1280	У	0,125	0,063	64	32	32	32
4з	16	8	2	0,5	У	У	1,000	0,5	У	2	32	16
6з	32	64	32	16	У	У	0,063	0,032	64	128	8	1
11з	32	32	16	8	1280	У	0,125	0,125	256	64	16	16
3б	64	32	64	32	У	У	0,063	0,032	64	64	4	4
4б	32	16	32	32	У	У	0,063	0,032	128	256	16	16
8б	64	64	32	32	У	У	0,125	0,063	128	64	16	32
10б	64	128	32	16	У	У	0,125	0,063	256	256	8	4
11б	32	64	64	64	У	У	0,25	0,125	128	64	1	1

Примечания:

1. МПК – минимальная подавляющая концентрация;
2. КЛА – кларитромицин, ДОК – доксициклин, МЕТ – метронидазол, ЦИП – ципрофлоксацин, АМО – амоксициллин, ФУР – фуразолидон
3. 3.У – штамм устойчив к антибиотику

Выводы

1. Диско-диффузионным методом определена антибиотикочувствительность штаммов *H. pylori*. Изоляты, выделенные от лиц, имеющих в анамнезе хеликобактерассоциированные заболевания желудочно-кишечного тракта, чувствительны к ципрофлоксацину, доксициклину, фуразолидону в 100 % случаев, к кларитромицину – в 88,9 % случаев и резистентны к оксациллину в 88,9 % случаев.

2. Определена антибиотикочувствительность культур *H. pylori* методом двукратных разведений. Наиболее эффективным антибиотиком в отношении изучаемых штаммов оказался ципрофлоксацин, средняя степень эффективности была выявлена у фуразолидона, доксициклина, кларитромицина и амоксициллина, все исследованные штаммы оказались резистентными к метронидазолу.

3. Методом двукратных разведений антибиотиков в планшетах с использованием уреазного теста оценена МПК препаратов в отношении *H. pylori*. Полученные результаты в 94,4 % случаях сопоставимы с результатами при определении МПК в пробирках. Подобные результаты по сопоставимости получены и при оценке антибиотикостойчивости диско-диффузионным методом. Следовательно, уреазный тест может быть использован для определения антибиотикочувствительности штаммов *H. pylori* и других уреазопозитивных культур.

4. Метод двукратных разведений антибиотиков в планшетах с использованием уреазного теста менее трудоемкий, продолжительный и более точный. Время анализа при его использовании уменьшается с 3-5 суток до 24 часов. Построение графика зависимости оптической плотности культур в лунках планшета от концентрации антибиотика в них по результатам спектрофотометрии увеличивает точность определения МПК.

5. Данный метод может быть использован в диагностических лабораториях с целью подбора наиболее адекватных схем лечения хеликобактериоза.

6. Полученные результаты по определению антибиотикоустойчивости штаммов *H. pylori*, а именно – высокий процент резистентности микроорганизма к метронидазолу и оксациллину, подтверждают остроту проблемы эффективности эрадикационной терапии. Для подбора наиболее эффективной комбинации лекарственных препаратов при лечении хеликобактериозов рекомендуется определять устойчивость возбудителя к антибиотикам в каждом конкретном случае.

Библиографический список

1. Шкитин В.А., А.И. Шпирна Роль *H. pylori* в патологии человека [Текст] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т.4, № 2. – С. 128-145.
2. Шургина И.С., Гуляев А.Н. Инфекция *H. pylori*. Современный взгляд на проблему [Текст] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Вып. 1. – С. 29-38.
3. Kikuchi S., Dore D.M. Epidemiology of *H. pylori* Infection [Text] // Helicobacter. – 2005. – Vol. 10. – P.1.
4. Suerbaum S., Michetti P. *H. pylori* Infection [Text] // The New Eng J Med. – 2002. – Vol. 347. – P-175-186.
5. Сарсенбаева, А.С. Методы диагностики инфекции *H. pylori*: учеб. пособие [Текст] // Челябинск: изд. УМК, 2005. – 35с.
6. Морозова И.А. *H. pylori* и воспалительные процессы в желудке [Текст] // Альманах медицины. – 2006. – № 14. – С. 14-19.
7. Авдеев В.Г. Современная терапия язвенной болезни [Текст] // Медицинский совет. – 2010. – № 5-6. – С. 108-111.
8. Аруин Л.И., Капуллер Л.А., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника: учебное пособие // М.: Триада Х. – 1998. – С. 496-509.
9. Мокрецова И.М., Тарасова Т.С., Богачева Н.В. Совершенствование методики микробиологической диагностики хеликобактериоза // Всероссийская

ежегодная научно-техническая конференция «Общество, наука, инновации». – 2012. – С. 141-146.

10. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.М., Кочетов С.А. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *H. pylori* [Текст] // Медицинский совет. – 2012. – № 8. – С. 10-19.

11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morian C. Current European concepts in the management of *H. pylori* Infection. Maastricht consensus report [Text] // Eur. J. Gastroenterology and Hepatology. – 1997. – № 9. – P.1-2.

12. Самсонов А.А. Антибиотики схем эрадикации *H. pylori*. Чем мы ограничены в выборе препаратов [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2008. – № 4. – С.63-68.

13. Баранов, А.А. Инфекция *H. pylori* [Текст] / А.А.Баранов, П.Л. Щербаков // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 1. – С.12-16.

14. Татаринов П.А., Татаринов П.А., Грацианская А.Н., Щербаков П.Л. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 94-96.

15. Василевский И.В., Самсонов И.В. Новые подходы к эрадикации *Helicobacter pylori* с использованием Нифуроксазида [Текст] // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 1. – С.8-14.

16. Новоселов А.В., Новоселов В.С. Алгоритм подбора антихеликобактерной терапии [Текст] // Доктор.Ру. – 2012. – № 3. – С.59-65.

17. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита [Текст] // РМЖ. – 2010. – № 28. – С.3-7.

18. Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* [Текст] // Врач. – 2012. – № 1. – С.36-38.

19. Абдулхаков, Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии [Текст] // Практическая медицина. – 2012. – № 3. – С. 7-10.

20. Исаков В.А. Маастрихтское соглашение IV [Электронный ресурс] / Url: <http://mdtube.ru/videos/682> (дата обращения 16.12.2014).

21. Рекомендации Маастрихт IV. Url: <http://www.amamed.ru/news/news.php?action2=read&tid=212&selectArchive=true> (дата обращения 16.12.2014).

22. Kim B.G., Lee D.H., Ye B.D. Comparison of 7-day and 14-day [Text] // Published online. – 2012.

23. Файзуллина Р.А. *H. pylori* – инфекция и новые возможности ее эрадикации [Текст] // Практическая медицина. – 2010. – № 1. – С.4-8.

24. Ткач С.М., Николаева А.П. Эрадикация инфекции *H. pylori*: современное состояние проблемы с точки зрения доказательной медицины [Текст] // Київ: Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 1. – С.55-61.

25. Маев И.В., Голубев Н.Н. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита [Текст] // Российский медицинский журнал (Болезни органов пищеварения). – 2010. – Т. 18. – № 28. – С.26-30.
26. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *H. pylori* в клинической практике [Текст] // Спб.:ИнформМед. – 2001. – 572 с.
27. Арунин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: то следует принять и что вызывает сомнения? // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С.11-18.
28. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *H. pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута [Текст] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №6. – С.116-121.
29. Лазебник Л.Б., Бородин Д.С., Белоусова Н.Л. XII съезд НОГР – 1-2 марта 2012, Москва. – Тезисы докладов. – 17 с.
30. Фадеенко Г.Д. Инфекция *H. pylori*. Итоги 20-летнего изучения её патогенности [Текст] // Медицина. – 2004. – Вып.7. – С.113-119.
31. Исаков В.А., Златкина А.Р., Никитина Н.В. Изучение заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, и его практическое значение // Альманах клинической медицины. 1998. – №1. – С.107-111.
32. Смирнова Д.Н., Богачева Н.В. Актуальность изучения антибиотикорезистентности *H. pylori* // Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция: Общество, наука, инновации. – 2015. – С. 154-156.
33. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В. Антибиотикорезистентность *H. pylori*. Результаты микробиологического регионального исследования [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2011. – Т.21. – № 2. – С.37-42.
34. Эрдес С.И., Леоневская Н.М., Кудрявцева Л.В. Современное состояние антибиотикорезистентности *H. pylori* у детей и взрослых и её клиническое значение [Текст] // Доктор.Ру. – 2011. – № 2. – С. 48-54.
35. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антимикробной терапии [Текст] // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2013. – № 10. – С.11-15.
36. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам [Текст] // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С.11-15.
37. Megraud F. Resistance of *H. pylori* to antibiotics [Text] // Clinical pharmacology and therapy of *Helicobacter pylori* infection. Program basic Clinical Pharmacology, 1999. – P.329-345.
38. Поздеев А.О., Морозова Л.Г., Поздеев О.К. Первичная чувствительность к антибактериальным препаратам среди штаммов *H. pylori*, выделенных от

пациентов с хроническими гастритами и гастродуоденитами [Текст] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, Вып. 2. – С. 44-48.

39. Исаева Г.Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения [Текст] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т.12, № 1. – С.57-66.

40. Tytgat, G.N. Digestion [Text] // Treatment of peptic ulcer. – 1998. – № 5. – P. 446-452.

41. Цуканов В.В. Современные аспекты эрадикации *H. pylori* // Доктор. Ру. – 2010. – № 1. – С.12-17.

42. Lee, A. *H. pylori* techniques for clinical diagnosis and basic research [Text]. –1996. – С. 20-21.

43. Лоранская И.В., Ракитская Л.Г., Мамедова Л.Д. 2013. Проблемы лечения хеликобактерной инфекции. Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология. 31: 1638-1640.

44. Жуховицкий В.Г. Микробиологическая диагностика хеликобактериоза [Текст] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С.34-35.

45. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [Текст]. – Введ.04.03.2004. – М., 2004.

46. Бакулин М.К. Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам: методические указания к лабораторным работам. – Киров, 2010. – 20 с.

47. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Антибиотикорезистентность *H. pylori* у детей и выбор терапии [Текст] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том 5. – № 5. – С.46-50.

48. Мухамедшина А.В., Антонова Е.А., А.Р. Халихан Роль специфической диагностики *H. pylori* в оценке эффективности эрадикационной терапии [Текст] // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – 17 с.

49. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых [Текст] // РЖГГК. – 2012. – Т.22. № 1. – С.87-89.

50. Сизенцов А.Н., Мисетов И.А., Каримов И.Ф. Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник // Оренбургский гос. Ун-т. – Оренбург: ОГУ. – 2012. – 489 с.

51. Поздеев О.К. 2004. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Медицинская микробиология. М.: ГЭОТАР-МЕД: 110-111.

52. Григорович Н.А., Дорофтиенко С.Ф., Григорович Т.М. Химические, биологические свойства. Клиническое применение. (Обзор литературы).. – г.Минск. – [Режим доступа] URL: <http://grigorovich-oglog.info/nanotechnologicheskiiy-lekarstvennyiy-preparat-dimeksid.html> (дата просмотра 15.05.2015).

53. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии [Текст] / Л.С. Страчунский, Ю.Б.Белоусова, С.Н. Козлов // НИИАХ СГМА. – 2007. – 415 с.

54. Алешкин В.А., Исаева Г.Ш., Селькова Е.П., Афанасьева С.С. Двух-фазная питательная среда для тонкослойного культивирования *H. pylori* и способ его осуществления: патент РФ на изобретение № 2012125394/10. – 2013.

55. Богачева Н. В. Дармов И.В. Смирнова Д. Н. Способ определения чувствительности *H.pylori* к антибиотикам: патент РФ на изобретение № 2588469. – Дата регистрации: 14.05.2015. – Номер заявки: 2015118121/10. – 2016.

Богачева Наталья Викторовна - д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

Колеватых Екатерина Петровна - к.м.н., заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава

Bogacheva Natalia Viktorovna - MD, professor of the Department of Microbiology and Virology, FGBOU VO Kirovsky GMU of the Ministry of Health of Russia

Kolevatykh Ekaterina Petrovna - Candidate of Medical Science, Head of the Department of Microbiology and Virology, FGBOU VO Kirovsky State Medical University of the Ministry of Health

Заключение

Монография «Традиционная, дополнительная медицина и фармакология: ценности, достижения и инновации» разработана на основе результатов научных исследований авторов.

Результаты выполненных исследований показали актуальность и своевременность для медицинской науки и фармакологии рассматриваемых вопросов.

В работе значительное внимание уделено вопросам, связанным с инновациями в фармакологии и с исследованиями в антибактериальной терапии, диетотерапии.

В целом, работа отражает научные взгляды на современное состояние и развитие традиционной и дополнительной медицины, фармакологии. Она представляет интерес как для специалистов в области проведения научных исследований, так и специалистов-практиков.

Сведения об авторах

Богачева Наталья Викторовна	д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Дуянова Ольга Петровна	к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "ОГУ имени И.С. Тургенева"
Занина Ирина Александровна	кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела клинической фармации и фармакогнозии ВГМУ им.Н.Н. Бурденко
Колеватых Екатерина Петровна	к.м.н., заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава
Коршунова Оксана Вадимовна	к.м.н., старший преподаватель, ТГМУ
Пальчик Елена Анатольевна	д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "ОГУ имени И.С. Тургенева"
Сафонова Ирина Николаевна	ассистент, ТГМУ

Электронное научное издание
сетевого распространения

Традиционная, дополнительная медицина и
фармакология: ценности, достижения и
инновации

монография

По вопросам и замечаниям к изданию, а также предложениям к
сотрудничеству обращаться по электронной почте mail@scipro.ru

Подготовлено с авторских оригиналов

ISBN 978-5-6040739-9-5



Усл. печ. л. 6,7.

Объем издания 6,7 МВ

Оформление электронного издания: НОО
Профессиональная наука, mail@scipro.ru

Дата размещения: 10.04.2018 г.

URL: <http://scipro.ru/conf/monographmedicine.pdf>