

очень хороший. Наиболее высокую оценку получил эторикокиб, однако различия с другими группами были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Однако, у получавших Аркоксиа® наблюдалось достоверно более быстрое и долгое (24 часа) купирование острого суставного синдрома, что определяло высокую комплаентность пациентов.

При оценке переносимости НПВС были получены следующие результаты. Нежелательные реакции наблюдались во всех группах, но их выраженность и интенсивность отличались. У 2 из 40 больных (5% случаев), получавших эторикокиб, имели место умеренные подъемы артериального давления, у одного препарат отменен (2,5%). У 3 пациентов (15%), получавших мовалис, отмечались головная боль, тошнота, у одного препарат отменен (5%). На фоне приема диклофенака натрия у 3 из 20 пациентов (15% случаев) имели место умеренные диспепсические расстройства, у одного (5%) выраженные боли в животе, тошнота, диспепсия, в связи с чем препарат был отменен. У 3 пациентов (15% случаев) на фоне приема целекоксиба наблюдались периферические отеки, сердцебиение, у двух больных потребовавшие отмены препарата.

Таким образом, селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикокиб обладает быстрым и выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом, позволяет сократить количество нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и расширяет возможности оказания эффективной медицинской помощи больным коксартрозом.

#### Литература

1. Ли́ла А.М. Современные аспекты диагностики и лечения остеоартроза / А.М.Ли́ла, В.И.Мазуров, Г.К.Мацевская, Е.П.Иливанова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2004. - № 1. - С. 8–12.
2. Насонов Е.Л. Современные направления в фармакотерапии остеоартроза / Е.Л.Насонов // Consilium medicus. 2001. - Т. 3. - № 9. - С. 408-415.
3. Пшетаковский И.А. Артросы: клиника, диагностика, лечение и реабилитация. / И.А. Пшетаковский // М.: Астропринт, 2004. – 408 с.
4. Симакова Е.С., Сивордова Л.Е., Романов А.И., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В., Зборовский А.Б. Клинико-патогенетическое значение дислипидемии при остеоартрозе // Кремлевская медицина. – 2013. - № 4. – С. 74-77.
5. Akhverdyan YR, Zavodovsky BV, Seewordova LE, Polyakova YV, Simakova ES, Zborovskaya IA, Kononov VE. Adipokines as new laboratory markers in osteoarthritis. Annals Rheumatic Diseases. 2013; 72(Suppl3):702.
6. Aspden R.M. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism / B.A.Aspden, B.A.Scheven, J.D.Hutchison // Lancet. 2001. – Vol. 357. - № 2. – P. 1118-1120.

#### References

1. Lila A.M. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenija osteoartroza / A.M.Lila, V.I.Mazurov, G.K.Macievskaja, E.P.I Ivanova // Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. 2004. - № 1. - S. 8–12.
2. Nasonov E.L. Sovremennye napravlenija v farmakoterapii osteoartroza / E.L.Nasonov // Consilium medicus. 2001. - Т. 3. - № 9. - S. 408-415.
3. Pshetakovskij I.A. Artrozy: klinika, diagnostika, lechenie i rehabilitacija. / I.A. Pshetakovskij // M.: Astroprint, 2004. – 408 s.
4. Simakova E.S., Sivordova L.E., Romanov A.I., Poljakova Ju.V., Zavodovskij B.V., Zborovskij A.B. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie dislipidemii pri osteoartroze // Kremlevskaja medicina. – 2013. - № 4. – S. 74-77.
5. Akhverdyan YR, Zavodovsky BV, Seewordova LE, Polyakova YV, Simakova ES, Zborovskaya IA, Kononov VE. Adipokines as new laboratory markers in osteoarthritis. Annals Rheumatic Diseases. 2013; 72(Suppl3):702.
6. Aspden R.M. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism / B.A.Aspden, B.A.Scheven, J.D.Hutchison // Lancet. 2001. – Vol. 357. - № 2. – P. 1118-1120.

Тюкина Т.А.<sup>1</sup>, Дикова О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Аспирант, Медицинский институт, Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева; <sup>2</sup>Доктор медицинских наук, профессор, Медицинский институт, Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева;

#### ЦИТОФЛАВИН В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

*Аннотация*

*Введение в состав стандартной терапии псориаза препаратов, купирующих синдром эндогенной интоксикации, открывает новые возможности воздействия на ключевые звенья патогенеза дерматоза с целью повышения эффективности и улучшения качества проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** псориаз, лечение, цитофлавин

Тюкина Т.А.<sup>1</sup>, Дикова О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate student, Medical Institute, Mordovia State University the name of N. P. Ogareva; <sup>2</sup>Doctor of Medical Sciences, Medical Institute, Mordovia State University the name of N. P. Ogareva;

#### CYTOFLAVIN IN THE ADJUVANT TREATMENT OF PSORIASIS

*Abstract*

*The introduction of the standard therapy for psoriasis drugs, cropped endogenous intoxication syndrome, opens up new opportunities to influence key pathogenesis of dermatosis in order to increase efficiency and improve the quality of those carried-therapy.*

**Keywords:** psoriasis, treatment, cytoflavin

В последнее десятилетие проблема патогенетического лечения псориаза приобретает все большую научно-практическую и социальную значимость в связи с учащением торпидных к традиционным методам лечения, часто рецидивирующих форм, приводящих к значительному снижению качества жизни больных, их социальной дезадаптации [1].

Цитофлавин относится к группе метаболических средств и обладает выраженными антигипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами, нормализуя процессы утилизации кислорода тканями, уже пережившими гипоксию, а также повышает иммунологическую резистентность организма [2]; в дерматологии препарат применен в составе комплексной терапией очаговой склеродермии [3], ангиитов [4], экземы [5].

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на базе ГБУЗ РМ «МРКВД» г. Саранска. Обследовано 70 стационарных больных псориазом (14 мужчин (20%) и 56 женщин (80%)) в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст – 38,91±2,7 лет).

Выделены 2 группы больных: I – группа сравнения – 35 больных, получали стандартную терапию в соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 декабря 2007 г. № 780 [6], II – исследуемая группа – 35 больных, получивших комплексную терапию с введением в ее состав цитофлавина (НТФФ «Полисан», Россия) – по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 минут до еды в течение 25 дней.

Контрольную группу составили 20 клинически здоровых доноров в возрасте от 21 до 59 лет (средний возраст 33,95±1,51 года).

Больные в изучаемых группах были сопоставимы по полу, возрасту, давности патологического кожного процесса, наличию сопутствующей патологии с преобладанием заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; находились в прогрессирующей стадии заболевания, имели распространенный патологический кожный процесс.

Цитофлавин представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота (300 мг), рибоксин (инозин) (50 мг)) и двух коферментов-витаминов – рибофлавина-моноклеотида (витамин В<sub>2</sub>) (рибофлавин) (5 мг) и

никотинамида (витамин PP) (25 мг). Препарат обладает антигипоксическим действием, положительно влияя на процессы энергообразования в клетке, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, положительно влияет на параметры неврологического статуса [7; 8].

Согласно поставленным задачам, нами были изучены общая и эффективная концентрации альбумина (ОКА, г/л; ЭКА, г/л) по Миллеру Ю.И. и Добрецову Г.Е. (1994), рассчитаны его связывающая способность (ССА, %) по формуле:  $ССА = (ЭКА/ОКА) \times 100\%$  и индекс токсичности (ИТ) по формуле:  $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$ . Определена концентрация молекул средней массы (СМП при  $\lambda$  254 нм и  $\lambda$  280 нм) на спектрофотометре по методу Габриэлян Н.И. и Липатовой В.И. (1984), рассчитаны критерии интоксикации  $КИ_1$ ,  $КИ_2$ ,  $КИ_3$  соответственно по формулам Гаврилова В.Б. с соавт. (1998):  $КИ_1 = МСМ_{254}/ЭКА \times 1000$ ;  $КИ_2 = (МСМ_{280}/ЭКА) \times 1000$ ;  $КИ_3 = (МСМ_{254}/ОКА) \times 1000$ .

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики медико-биологического профиля с помощью критерия достоверности t Стьюдента на персональном компьютере IBM/PC Pentium-4 с использованием программы «Microsoft Excel» путем расчёта средних арифметических (М) и ошибок средних ( $\pm m$ ). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  при условии нормального распределения исследуемых признаков.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что у здоровых лиц эффективная концентрация альбумина близка к общей и индекс токсичности, отражающий степень заполнения центров связывания метаболитами, стремится к нулю. При эндотоксикозе ЭКА становится ниже общей концентрации альбумина из-за заполнения альбуминовых центров токсинами и индекс токсичности возрастает [9].

До лечения содержание ОКА и ЭКА у больных I и II групп были ниже соответствующих контрольных цифр: ОКА – на 10,98% ( $p < 0,01$ ) и 17,39% ( $p < 0,001$ ), ЭКА – на 8,78% ( $p < 0,05$ ) и 18,16% ( $p < 0,001$ ) без существенной динамики в процессе обоих видов терапии. Достоверно низкие значения ОКА и ЭКА обуславливают высокие значения ИТ, превышающие контроль у больных I и II групп на 44,44% и 36,36% (соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ) без динамики в процессе проводимого лечения.

Доказано, что при синдроме эндогенной интоксикации резко снижается ССА, что приводит к развитию токсического синдрома [9]. У больных изучаемых групп ССА исходно была ниже контрольных цифр соответственно в группах на 5,6% ( $p < 0,05$ ) и 9,67% ( $p < 0,001$ ) без значимой динамики в процессе лечения.

Критерием эндотоксикоза являются значения молекул средней массы (МСМ) [10]. Согласно проведенному исследованию,  $СМП_{254}$  до начала проводимой терапии превышали значения доноров у больных I группы на 13,64% ( $p > 0,05$ ), II – на 18,52% ( $p < 0,05$ ), достоверно снижаясь на фоне терапии с применением цитофлавина на 11,54% ( $p < 0,05$ ). Аналогичную динамику имели  $СМП_{280}$  во II группе (снижение на 18,52% ( $p < 0,001$ )).

Критерии интоксикации отражают уровень дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в крови на основе отношения этих показателей. Так,  $КИ_1$  исходно превышал значения доноров соответственно в изучаемых группах на 66,83% ( $p < 0,001$ ) и 39,86% ( $p < 0,001$ ) с достоверным снижением показателя на 18,57% ( $p < 0,05$ ) на фоне применения цитофлавина. Значения  $КИ_2$  и  $КИ_3$ , исходно превышая контрольные цифры ( $p < 0,001$ ), достоверно снизились на 20,57% ( $p < 0,05$ ) и 17,88% ( $p < 0,05$ ) при применении исследуемой терапии.

Таким образом, согласно проведенному исследованию, исходно высокие уровни критериев интоксикации –  $КИ_1$ ,  $КИ_2$  и  $КИ_3$  обусловлены снижением ОКА и ЭКА, т.е. уменьшением способности альбумина связывать токсины, образующиеся при псориатической болезни. Цитофлавин, введенный в состав комплексной терапии псориаза, способствовал снижению данных показателей, однако они остались выше контрольных цифр соответственно на 26,14% ( $p < 0,001$ ), 22,5% ( $p < 0,01$ ) и 11,63% ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** У больных распространенным вульгарным псориазом в стадию прогрессирования патологического кожного процесса имеет место синдром эндогенной интоксикации, не купируемый стандартной терапией. Введение в комплекс базовой терапии псориаза цитофлавина по 2 таблетки 2 раза в сутки за 30 минут до еды в течение 25 дней способствовало достоверной редукции симптомов эндотоксикоза, способствуя снижению молекул средней массы и значений критериев интоксикации.

#### Литература

1. Дикова О.В. Клинико-патогенетическое обоснование средств метаболической коррекции в комплексном лечении псориаза, атопического дерматита, экземы / О.В. Дикова // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Саранск. – 2011. – 42 с.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей / В.В. Афанасьев. – СПб.: Б.И. – 2005. – 36 с.
3. Тлиш М.М. Цитофлавин и препараты серии «Камелокс» в комплексной терапии очаговой склеродермии / М.М. Тлиш, А.М. Катханов, О.А. Катханова // Тезисы III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. – Казань. – 2009. – С. 93.
4. Данилевская Р.С. Совершенствование терапии ангиитов / Р.С. Данилевская, З.А. Кузина, Т.Я. Павленко и др. // Тезисы III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. – Казань. – 2009. – С. 122.
5. Ласеев Д.И. Сравнительная оценка эффективности комплексного лечения экземы с применением цитофлавина и пикамилона / Д.И. Ласеев // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саранск. – 22 с.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 декабря 2007 г. № 780.
7. Заплутанов В.А. Цитофлавин: Сборник научных статей (2006-2007) / В.А. Заплутанов. – СПб: ООО «Тактик-Студио». – 2008. – 168 с.
8. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России: Справочник». – М.: ЮБМ Медика Рус. – 2014. – 1600 с.
9. Гаврилов В.Б. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации / В.Б. Гаврилов, М.М. Бибула, Д.А. Фурманчук // В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР. – 1998. – С. 132 – 139.
10. Барабанов А.Л. Средние молекулы в оценке уровня эндогенной интоксикации при экземе / А.Л. Барабанов // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – №3(13). – С. 33 – 35.

#### References

1. Dikova O.V. Clinico-pathogenetic substantiation means of meta-boliicheskoy correction kompleknsnom treatment of psoriasis, atopic dermatitis, eczema / O.V. Dikova // Author. diss. ... Doctor. honey. Sciences. – Saransk. – 2011. – 42 p.
2. Afanasiev V. V. Cytoflavin in Intensive Care: A Guide for Physicians / V.V. Afanasiev. – SPb.: BI – 2005. – 36 p.
3. Tlish M.M. Cytoflavin and preparations series "Kameloks" in the treatment of focal scleroderma / M.M. Tlish, A.M. Kathanov, O.A. Kathanova // Abstracts of III All-Russian Congress dermatologists. – Kazan. – 2009. – S. 93.
4. Danilevskaya R.S. Improving therapy angiitis / R.S. Danilevskaya, Z.A. Cousin, T.J. Pavlenko et al. // Abstracts of III All-Russian Congress dermatologists. – Kazan. – 2009. – S. 122.
5. Laseev D.I. Comparative evaluation of the effectiveness of complex treatment of eczema using cytoflavin and picamilon / D.I. Laseev // Author. diss. ... Cand. honey. Sciences. – Saransk. – 22 p.
6. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 18, 2007. – № 780.
7. Zaplutanov V.A. Cytoflavin: Collected articles (2006 – 2007) / V.A. Zaplutanov. – St. Petersburg: LLC "Tactics-Studio". – 2008. – 168 p.
8. Reference Vidal drugs in Russia: a Handbook". - M.: UBM Medic Rus. - 2014. - 1600 p.

9. Gavrilo V.B. Decrease in the effective concentration of albumin as an indicator of the imbalance between accumulation and binding of toxins in the blood plasma with endogenous intoxication / V.B. Gavrilo, M.M. Bibulus, D.A. Furmanchuk // In .: serum albumin in clinical medicine / Ed. YA Gryzunova, GE Dobretsova. – M.: GEOTAR. – 1998. – S. 132 – 139.

10. Barabanov A.L. Middle molecules in assessing the level of endogenous intoxication with eczema / A.L. Barabanov // Belarusian Journal of Medicine. – 2005. – №3 (13). – S. 33 – 35.

#### Фомочкина И.И.

### Кандидат медицинских наук, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

#### Аннотация

*В статье представлены результаты экспериментально-клинического исследования, проведенного на 65 белых крысах-самцах линии Wistar, с моделью реперфузионного синдрома, и у 78 пациентов с острой воспалительной патологией органов брюшной полости и шоками различной этиологии. Анализ результатов исследования позволил выделить два варианта реагирования неспецифических протеиназ при системных патологических процессах. Первый вариант наблюдался при острой абдоминальной патологии и сопровождался активацией как протеиназ, так и ингибиторов, с установлением их баланса на более высоком уровне. Вторым вариантом, с истощением системы ингибиторов, наблюдался при тяжелых и критических ситуациях – тяжелом перитоните, реперфузионном синдроме, шоках. В данном случае системная активация протеиназ выходила из-под контроля ингибиторов, возможно, в результате усиленного потребления ингибиторов в результате массивной активации протеолитических ферментов.*

**Ключевые слова:** неспецифические протеиназы, ингибиторы протеолиза, воспаление, шок.

#### Fomochkina I.I.

PhD in Medicine, Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky

### CHARACTER OF CHANGES OF NON-SPECIFIC PROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN DEVELOPMENT OF CRITICAL CONDITION IN EXPERIMENTS AND CLINIC

#### Abstract

*Experimental and clinical investigation was performed in 65 white Wistar male, with the model of systemic reperfusion syndrome and in 78 patients with acute inflammatory abdominal pathology and shocks of different etiology. Important pathogenetic role of nonspecific proteases and their inhibitors system was determined. Analysis of the results of research demonstrated two main options of response of nonspecific proteases and inhibitors in systemic pathological processes. First variant was observed in acute abdominal pathology and was accompanied with activation of both proteases and inhibitors with the restoration of their balance at a higher level. The second variant, with the depletion of inhibitors, was observed in severe critical situations - severe peritonitis, reperfusion injury syndromes, shocks. In this case, the systemic activation of proteases went out under the control of inhibitors. Such changes in proteases and their inhibitors can trigger impairment of the main course of the disease and required the specific correction.*

**Keywords:** nonspecific proteases, inhibitors of proteolysis, inflammation, shock.

Ограниченный протеолиз является одним из наиболее универсальных механизмов, принимающих участие в регуляции многих биологических процессов [1, 2]. Исследование протеолитических систем претерпело значительные изменения в последние десятилетия: произошло смещение внимания от протеиназ-ферментов, которые принимают участие в деградации белковых молекул, к рассмотрению их в качестве ключевых сигнальных молекул [3]. Однако мы все еще в начале полного понимания значения протеолиза в регуляции физиологических функций и патогенетических механизмов развития локальных и системных патологических процессов. В большинстве случаев в научных исследованиях изучалась роль протеиназ на уровне крови, а данные о значении протеиназ-ингибиторного дисбаланса на органном и тканевом уровне носят противоречивый характер. Поэтому важным представляется проведение комплексной оценки состояния системы протеолиза на разных уровнях структурной организации. В связи с этим, цель исследования – установить патогенетические механизмы участия неспецифических протеиназ и их ингибиторов в развитии системных патологических процессов (шок, перитонит) и обосновать подходы к их патогенетической коррекции.

#### Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования проведена на 65 белых крысах-самцах линии Wistar, массой тела 180–200 грамм. Животные содержались в стандартных идентичных условиях, что необходимо для создания структурной группы. Исследования проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях» (Strasbourg, 18.03.1986) и постановления I национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001) [4]. В качестве модели критического состояния использовали модель системного реперфузионного синдрома (РС), который моделировали путем наложения резиновых жгутов на обе задние конечности животных на уровне паховой складки [5]. Ширина пережатия тканей составляла 2-3 мм, реваскуляризация конечностей проводилась через 6 часов [5]. Развитие реперфузионного синдрома контролировали с помощью морфологических исследований. Взятие биологического материала - сыворотка крови и бронхоальвеолярный секрет (БАС) - осуществляли через 6, 12 и 24 часа после реваскуляризации конечностей. После эвтаназии животных, которую осуществляли под тиопенталовым наркозом (10 % раствором тиопентала натрия в дозе 0,5 мг/кг) путем артериального кровопускания из сонной артерии (взятие крови), выделяли легочно-сердечный комплекс. Из легких получали бронхоальвеолярный секрет путем 6-8 кратного промывания легких через трахею 10 мл изотонического раствора NaCl, получали 7-8 мл БАС. В последующем секрет центрифугировали в течение 15 минут при 1500g и отбирали супернатант, который использовали для проведения биохимических исследований.

Клинические исследования включали изучение острой абдоминальной воспалительной патологии и шоковых состояний. Исследовали сыворотку крови и БАС 40 больных с экстренной воспалительной абдоминальной патологией (22 пациента с перитонитом и 18 – без перитонита), которые находились на лечении в отделении хирургии городской клинической больницы № 6 г. Симферополя. Все больные нуждались в экстренном хирургическом лечении в связи с: острым холециститом – 12 пациентов, язвенной болезнью желудка/12перстной кишки – 16 пациентов, острым аппендицитом – 12 пациентов. БАС у пациентов получали путем введения в бронхи 7-10 мл изотонического раствора NaCl с последующей его аспирацией при проведении интубации. Возраст пациентов варьировал от 24 до 78 лет, мужчины составляли 65 %, женщины – 35%. Диагноз перитонит определялся интраоперационно. Отдельную группу наблюдения (n=8) составляли пациенты, у которых послеоперационный период протекал с развитием патологии легких по типу респираторного дистресс-синдрома (РДС): для оценки степени тяжести острого повреждения легких использовали шкалу Lung Injure Score.

Также было обследовано 38 больных отделения интенсивной терапии в возрасте от 48 до 72 лет (61 % – мужчины, 39 % – женщины). Больные находились в стационаре с диагнозом шок: кардиогенный (n=8), травматический (n=8), ожоговый (n=7) и инфекционно-токсический (n=15). Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений болезни, а также данных лабораторных и инструментальных методов исследований: ЭКГ (некоторым больным – эхокардиография), ОАК, ОАМ, биохимические исследования: коагулограмма, АЛТ, АСТ, сахар крови). В соответствии с задачами исследования, впоследствии