

УДК 616.98:579.841.93:616.12-07-085

Ю. А. Васюк¹, Н. Д. Ющук², М. Д. Ахмедова³, А. Ш. Хасаев³

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ С КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹Факультет последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета

²Московский государственный медико-стоматологический университет

³Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала

Бруцеллез является одной из широко распространенных зоонозных системных инфекций людей трудоспособного возраста, для которой характерно поражение опорно-двигательной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем в разных сочетаниях, что определяет его высокую социально-экономическую значимость [1–7]. Известно, что в развитии системных проявлений при инфекционных и неинфекционных воспалениях [8–10], в том числе и при острой бруцеллезной инфекции, большое значение имеют антиоксидантная и иммунная системы, что определяет целесообразность использования в лечении этих больных антиоксидантных и иммуностропных препаратов [11–14].

Однако программы лечения бруцеллеза, протекающего с поражением сердечно-сосудистой системы, недостаточно разработаны. Выявление у больных острым бруцеллезом (ОБ) дистрофических и кардиогемодинамических нарушений определяет целесообразность использования кардиопротекторов наряду с антиоксидантными и иммуностропными препаратами в лечении. В этом плане представляет интерес изучение влияния различных методов лечения больных ОБ с кардиомиопатией (КМП) с использованием антиоксиданта олифена, иммуномодулятора тамерита, обладающего антиоксидантным и противовоспалительным действием, и кардиопротектора милдроната, обладающего антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, на клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ОБ с КМП.

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка клинико-гемодинамической эффективности различных методов лечения специфической КМП у больных ОБ с использованием лекарственных препаратов антиоксидантного, иммуностропного и кардиопротективного действия на фоне традиционной терапии.

Материалы и методы исследования. Всего в период 1997–2007 гг. было обследовано 105 больных ОБ с КМП. Диагноз ОБ выставлен на основании жалоб, анамнеза, эпидемиологических сведений, клинических данных и результатов бактериологического (выделение гемокультуры *Brucella melitensis*) и серологического исследований крови (реакция агглютинации Райта и Хеддлсона, РПГА с бруцеллезным эритроцитарным диагностикомом) и постановки аллергической внутрикожной пробы Бюрне. Вторичная КМП у больных ОБ установлена нами по клиническим (кардиалгия, тахикардия, глухость тонов, систолический шум на верхушке сердца) и инструментальным (нарушение ритма сердца,

дилатация камер сердца, нарушение систолической и диастолической функций сердца) данным в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов 2004 г. [15, 16]. Критериями исключения из исследования явилось наличие у больных порока сердца, ишемической болезни сердца, тиреотоксикоза, артериальной гипертензии.

На фоне традиционной терапии бруцеллеза проводили оценку эффективности лечения олифеном 19 больным (15 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $33,4 \pm 2,9$ года), тамеритом — 23 больным (14 мужчин и 9 женщин, средний возраст — $33,5 \pm 2,8$ года), милдронатом — 22 больным (12 мужчин и 10 женщин, средний возраст — $36,2 \pm 2,9$ года), тамеритом и милдронатом — 21 больному (11 мужчин и 10 женщин, средний возраст — $34,5 \pm 2,5$ года). В группу контроля входили 20 больных ОБ (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст — $36,1 \pm 2,8$ года), которым проводилось традиционное лечение бруцеллеза (антибиотики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, антигистаминные препараты).

Олифен назначался внутрь по 500 мг 3 раза в день в течение 2 недель, тамерит — по 100 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем по 100 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель внутримышечно, милдронат — по 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 2 недель, затем по 500 мг 3 раза в день внутрь.

Для оценки эффективности указанной терапии до и после лечения помимо общеклинического обследования осуществлялись инструментальные исследования: электрокардиография в 12 отведениях и ультразвуковое исследование сердца с помощью аппарата Toshiba (Япония). Определялись следующие параметры левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР); конечно-систолический размер (КСР); конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы; ударный объем (УО); минутный объем (МО); степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ (ΔS); диастолический размер правого желудочка (ПЖ); конечно-диастолический (КДИ) и конечно-систолический (КСИ) индексы с последующим расчетом ударного индекса (УИ), сердечного индекса (СИ) и фракции выброса ЛЖ (ФВ). Кроме того, оценивались следующие показатели диастолической функции ЛЖ: скорость раннего (E) и позднего (A) наполнения, их отношение (E/A); время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel и Biostat. Описание данных осуществлялось с использованием среднеарифметического значения (M) и ошибки определения среднего (m). Достоверность различий между группами при нормальном распределении параметров определяли при помощи t -критерия Стьюдента. В малых группах и при ненормальном распределении параметров для расчета достоверности различий использованы непараметрические критерии Манна–Уитни (для несвязанных выборок) и Вилкоксона (для связанных выборок).

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что во всех группах больных при сравнении с группой контроля на фоне лечения отмечалось более раннее исчезновение клинических проявлений бруцеллеза. При этом наиболее раннее исчезновение симптомов клинических проявлений бруцеллеза отмечалось в группе больных, получавших тамерит и милдронат (табл. 1).

На фоне лечения наблюдалось исчезновение и кардиальных проявлений бруцеллеза во всех группах больных, особенно у больных, получавших милдронат и тамерит. Так, в группах пациентов, получавших олифен или тамерит, боли в сердце, глухость тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке в среднем исчезали на 1–2 дня раньше, чем у лиц в контрольной группе. В группе больных, получавших милдронат, боли

Средние сроки исчезновения клинических симптомов (в днях) на фоне различных методов лечения больных острым бруцеллезом с кардиомиопатией ($M \pm m$)

Симптом	Традиционная терапия ($n = 20$)	Олифен ($n = 19$)	Тамерит ($n = 23$)	Милдронат ($n = 22$)	Тамерит + Милдронат ($n = 21$)
Слабость	19,7±0,3	17,2±0,9 $P = 0,027^*$	16,5±0,6 $P < 0,001$	15,6±0,6 $P < 0,001$	14,8±0,6 $P < 0,001$
Лихорадка	14,3±0,3	11,2±0,5 $P < 0,001$	10,6±0,5 $P < 0,001$	10,9±0,5 $P < 0,001$	9,8±0,6 $P < 0,001$
Озноб	7,8±0,5	6±0,6 $P = 0,03$	5,3±0,6 $P = 0,008$	5,7±0,4 $P = 0,009$	4,9±0,5 $P = 0,002$
Потливость	19,8±0,8	16,5±0,5 $P < 0,001$	16,2±0,4 $P < 0,001$	17,4±0,6 $P = 0,007$	15,3±0,3 $P < 0,001$
Головная боль	13,1±0,9	9,1±0,6 $P = 0,003$	9,7±0,6 $P = 0,008$	8,6±0,4 $P < 0,001$	8,1±0,4 $P < 0,001$
Артралгии	25,6±0,6	21,5±0,6 $P < 0,001$	22,7±0,5 $P = 0,002$	24,3±0,5 $P = 0,124$	20,8±0,4 $P < 0,001$
Увеличение печени	26,4±1,1	21,6±1 $P = 0,105$	21,6±1 $P = 0,006$	25,1±0,9 $P = 0,46$	20,1±0,8 $P < 0,001$
Увеличение селезенки	26,1±0,9	20,1±0,8 $P < 0,001$	20,1±0,8 $P < 0,001$	25,2±0,7 $P = 0,49$	19,4±0,7 $P < 0,001$
Артериальная гипотония	17,4±0,3	16±0,4 $P = 0,016$	16,4±0,4 $P = 0,052$	14,8±0,6 $P = 0,001$	13,9±0,5 $P < 0,001$
Синусовая тахикардия	12,1±0,6	9,9±0,8 $P = 0,052$	10±0,7 $P = 0,036$	9,1±0,6 $P = 0,003$	8,5±0,5 $P < 0,001$
Кардиалгия	18,9±0,6	17,5±0,6 $P = 0,169$	17,9±0,6 $P = 0,3$	15,4±0,5 $P = 0,002$	14,4±0,4 $P < 0,001$
Глухость тонов	18,9±0,5	18,2±0,6 $P = 0,313$	18,7±0,5 $P = 0,72$	15,2±0,9 $P = 0,006$	14,1±0,3 $P < 0,001$
Систолический шум	19±0,6	18,5±0,5 $P > 0,05$	18±1 $P > 0,05$	17,3±0,3 $P > 0,05$	16,7±0,3 $P > 0,05$

*Достоверность критерия Манна–Уитни по сравнению с контрольной группой.

в сердце, глухость тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке исчезли и АД нормализовалось на 2–4 дня раньше, чем в контрольной группе. В группе больных, получавших милдронат и тамерит, кардиологическая симптоматика устранялась в среднем на 3–5 дней раньше, чем в контрольной группе.

Синусовая тахикардия на электрокардиограмме исчезла на фоне лечения во всех группах. При этом в группах больных, получавших олифен или тамерит, тахикардия исчезла на 2 дня, милдронат — на 3 и в группе пациентов, получавших милдронат и тамерит, — на 3–4 дня раньше, чем в контрольной группе.

Экстрасистолия (наджелудочковая и желудочковая), выявленная у 23 больных, а также нарушения процессов реполяризации (удлинение интервала QT, синдром ранней реполяризации желудочков), выявленные у 20 больных, исчезли во всех группах. Однако статистической достоверности разности частоты выявления эктопических сокращений и нарушений реполяризации в исследуемых группах при этом не отмечено.

Проведенное ультразвуковое исследование систолической функции ЛЖ у пациентов с ОБ с КМП, как видно из табл. 2, показало, что на фоне лечения наблюдается лишь

тенденция к снижению КДО в контрольной группе и в группах больных, получавших дополнительно олифен и тамерит. Однако в группе больных, получавших дополнительно милдронат и милдронат с тамеритом, КДО снизился достоверно. При этом наиболее значимое снижение КДО отмечено в группе больных, получавших милдронат с тамеритом.

На фоне лечения отмечалось достоверное снижение КСО во всех группах больных. Однако наиболее заметные положительные сдвиги были отмечены при дополнительном назначении милдроната и особенно комбинации тамерита с милдронатом. КСР ЛЖ на фоне традиционной терапии практически не изменился. Дополнительное назначение олифена привело к достоверному снижению этого показателя. Назначение милдроната проявлялось более значимым снижением КСР. Однако наиболее выраженное снижение КСР наблюдалось при назначении комбинации милдроната и тамерита.

Показатели КДР, УО, УИ, МО и СИ ЛЖ в анализируемых группах больных после лечения достоверно не отличались от исходных значений.

КДИ на фоне лечения достоверно снижался во всех группах пациентов. При этом наиболее существенная положительная динамика также была отмечена в группах лиц, получавших милдронат в комбинации с тамеритом.

КСИ в контрольной группе больных практически не менялся. Дополнительное назначение олифена привело к небольшому, но достоверному снижению КСИ

Таблица 2
Показатели систолической функции сердца у больных острым брукцеллезом с кардиомиопатией до и после различных методов лечения (M±m)

Показатель	Традиционная терапия (n = 20)		Олифен (n = 19)		Тамерит (n = 23)		Милдронат (n = 22)		Тамерит + Милдронат (n = 21)	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
ДР ПЖ, мм	13,1±0,2	12,8±0,2	12,8±0,3	13,1±0,2	12,9±0,2	13±0,2	12,6±0,2	13±0,2	13±0,2	13±0,2
КДО, мл	110,5±0,8	110,1±0,3	111,4±0,4	110,2±0,3*	111±0,3	110,7±0,3	111,5±0,4	107,3±0,5***	111,3±0,5	106,2±1***
КСО, мл	42,8±0,6	41±0,3***	42±0,3	39,6±0,3***	42,5±0,3	41,1±0,3***	42±0,5	37,6±0,8***	42,3±0,5	34,8±0,8***
КДР, мм	48,7±0,4	48,5±0,4	49,9±0,4	49±0,3	49,7±0,4	49,2±0,2	49,7±0,3	48,9±0,3	49,9±0,4	48,7±0,4
КСР, мм	34±0,2	34±0,3	34,4±0,3	33,5±0,2*	34±0,2	33,9±0,2	34,4±0,2	32,4±0,4***	34,2±0,2	31,4±0,6**
УО, мл	70,5±0,3	70,1±0,3	69,4±0,4	69,7±0,4	69,1±0,4	69,7±0,3	70,1±0,4	70,2±0,4	70,1±0,3	70,6±0,3
УИ, мл/м ²	38,8±0,9	38,1±0,6	37,9±1	37,7±0,7	37,7±0,8	38±0,6	38,3±0,6	38,2±0,7	37,9±0,8	38,7±0,9
КДИ, мл/м ²	61±0,8	58,5±0,5*	61,9±0,3	58,5±0,6*	61,5±0,3	58,9±0,5*	61,8±0,2	57,7±0,6***	61,2±0,5	57,1±0,6***
КСИ, мл/м ²	23,5±0,4	22,5±0,5	23,9±0,4	21,9±0,6*	23,7±0,4	22,4±0,5	23,1±0,5	20,8±0,4**	23,2±0,5	19,9±0,4***
МО, л/мин	4,8±0,1	4,8±0,1	4,9±0,1	5±0,1	5±0,08	4,9±0,06	5±0,07	5±0,08	5±0,05	5,2±0,09
СИ, л/мин/м ²	2,8±0,1	2,7±0,1	2,7±0,1	2,7±0,2	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	2,8±0,1	2,7±0,1	2,8±0,1
ФВ, %	63,5±0,6	63,6±0,6	62±0,6	64,2±0,6**	61,8±0,4	63,7±0,6**	62,6±0,5	65,1±0,6**	62,4±0,5	66,1±0,4***
ΔS, %	30,6±0,7	31,2±0,2	31,2±0,4	32,7±0,3**	31,9±0,4	32,2±0,3	30,9±0,3	34±0,5***	30,3±0,4	35,4±0,3***

*P < 0,05; **P < 0,01; ***P < 0,001 для критерия Вилкоксона по сравнению с исходными данными.

Показатели диастолической функции сердца у больных острым бруцеллезом с кардиомиопатией до и после различных методов лечения ($M \pm m$)

Показатель	Традиционная терапия ($n = 20$)		Олифен ($n = 19$)		Тамерит ($n = 23$)		Милдронат ($n = 22$)		Тамерит + Милдронат ($n = 21$)	
	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
E , м/с	0,42±0,03	0,44±0,02	0,43±0,03	0,46±0,02	0,44±0,03	0,47±0,02	0,44±0,02	0,5±0,02*	0,43±0,02	0,54±0,03**
A , м/с	0,39±0,03	0,35±0,03	0,39±0,03	0,33±0,02	0,39±0,02	0,35±0,01	0,38±0,02	0,37±0,02	0,38±0,02	0,34±0,01
E/A	1,21±0,1	1,36±0,14	1,17±0,11	1,38±0,08	1,16±0,09	1,34±0,07	1,24±0,08	1,53±0,13	1,2±0,07	1,66±0,1***
DT, мс	165,6±1,1	165,9±0,8	165,5±0,9	165,1±0,9	165,1±0,9	165,9±0,6	166±0,8	166±0,7	166,3±0,8	165,5±0,9
IVRT, мс	68,3±0,4	67,9±0,5	67,5±0,5	68,5±0,5	67,4±0,42	68,5±0,42	67±0,5	68,2±0,4	68,5±0,5	68,2±0,41

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ для критерия Вилкоксона по сравнению с исходными данными.

($P = 0,031$). Однако дополнительное назначение тамерита не способствовало достоверным изменениям этого показателя. Вместе с тем при дополнительном лечении милдронатом ($P = 0,001$) или его комбинацией с тамеритом ($P < 0,001$) наблюдается наиболее существенное и статистически значимое снижение КСИ, отражающего состояние сократимости ЛЖ.

ФВ, отражающая состояние глобальной сократимости ЛЖ, в контрольной группе больных практически не изменялась. Дополнительное назначение больным олифена, тамерита, милдроната и тамерита в комбинации с милдронатом сопровождалось достоверным увеличением этого интегрального показателя сократимости миокарда ЛЖ ($P = 0,007$; $P = 0,003$; $P = 0,005$ и $P < 0,001$ соответственно).

Степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в контрольной группе больных не изменялась. Дополнительное назначение больным олифена, милдроната и тамерита в комбинации с милдронатом сопровождалось достоверным его увеличением ($P = 0,003$; $P < 0,001$ и $P < 0,001$ соответственно).

Динамика показателей диастолической функции сердца у пациентов на фоне различных методов лечения представлена в табл. 3. Как видно из таблицы, на фоне традиционной терапии и при дополнительном лечении олифеном и тамеритом достоверных изменений E и A , а также их соотношения и дополнительных скоростных параметров, отражающих DT и IVRT, не выявлено. Это позволило заключить, что традиционная терапия, а также при ее сочетании с олифеном и тамеритом, на диастолическую функцию миокарда у больных ОБ с КМП существенного влияния не оказывает. При добавлении к общепринятой терапии милдроната отмечено умеренное, но статистически значимое увеличение E ЛЖ ($P = 0,013$), но в целом на диастолическую функцию ЛЖ это не повлияло. Однако дополнительное к стандартной терапии назначение иммуномодулятора и антиоксиданта тамерита в сочетании с метаболическим цитопротектором милдронатом сопровождалось достоверным увеличением E ($P = 0,002$) и привело к статистически значимому увеличению соотношения E/A ($P < 0,001$). Последний факт позволяет заключить, что сочетание традиционной терапии бруцеллеза с тамеритом и милдронатом улучшает не только систолическую, но и диастолическую функцию ЛЖ.

Проведенное исследование показывает, что олифен и тамерит наряду с антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями обладают кардиогемодинамическим фармакологическим свойством, по-видимому, обусловленным уменьшением потребления кислорода гиперактивированными макрофагами с последующим снижением генерации кислородных радикалов, а также способностью ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, определяющих степень воспаления и интоксикации [8–10, 17–19].

Таким образом, включение антиоксидантов, иммуномодуляторов и кардиопротекторов в традиционную терапию больных ОБ с КМП является патогенетически обоснованным. Наиболее эффективной оказалась комбинированная терапия больных ОБ с КМП с использованием тамерита и милдроната на фоне традиционной терапии. При этом по сравнению с другими схемами лечения при одновременном назначении милдроната и тамерита на фоне традиционной терапии отмечено более раннее исчезновение симптомов интоксикации, системных его проявлений, в том числе и кардиальных, и более выраженная нормализация показателей кардиогемодинамики, проявляющаяся восстановлением систолической и диастолической функций ЛЖ.

Summary

Vasuk Yu. A., Yushchuk N. D., Akhmedova M. D., Khasaev A. Sh. The influence of different methods of treatment on clinical manifestations and cardiohemodynamics in patients with brucellosis and cardiomyopathy.

Besides general clinical examination the dopplerechocardiography of 105 patients with an acute form of brucellosis and cardiomyopathy was performed with the aim of a comparative estimation of clinical-hemodynamic efficacy of different therapeutic methods. The performed investigations showed that the addition of an antioxidant “olifen”, immunomodulator “tamerit” and cardioprotector “mildronate” to the traditional therapy of patients with acute brucellosis and cardiomyopathy is pathogenetically substantiated. The most effective scheme of treatment was the use of “tamerit” and “mildronate” on the background of traditional therapy. In comparison with the other methods of treatment when “mildronate” and “tamerit” were prescribed simultaneously with the common therapy there was noticed earlier disappearance of symptoms of intoxication, its systemic manifestations including cardiac ones, and also normalization of indices of cardiohemodynamics, that was shown by the restoration of systolic and diastolic functions of the left ventricle.

Key words: human brucellosis, specific cardiomyopathy, olifen, tamerit, mildronate.

Литература

1. Покровский В. И., Малеев В. В. Актуальные проблемы инфекционной патологии // Эпидемиол. и инфекц. болезни. 1999. № 2. С. 17–20.
2. Онищенко Г. Г. Контроль за инфекционными заболеваниями — стратегическая задача здравоохранения России в XXI веке // Там же. 2002. № 6. С. 4–16.
3. Островский Н. Н. Бруцеллез: Лекции по инфекционным болезням / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М., 2007.
4. Казанцев А. П. Бруцеллез // Руководство по инфекционным болезням. 3-е изд. / Под ред. Ю. В. Лобзина. СПб., 2003. С. 108–117.
5. Покровский В. И., Малеев В. В. Актуальные вопросы терапии и профилактики в условиях эволюции инфекционных заболеваний // Инфекц. болезни. 2003. № 1. С. 6–8.
6. Young E. I. Human Brucellosis // Rev. Infect. Dis. 1983. N 1. P. 821–842.
7. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке: Руководство для врачей. М., 2003. 664 с.
8. Ахмедова М. Д. Состояние антиоксидантной системы у больных бруцеллезом. Махачкала, 2007. 140 с.
9. Медведев Ю. В., Толстой А. Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. М., 2000. С. 129–131.

10. *Thompson I. A., Hess M. L.* The oxygen free radicals system: A fundamental mechanism: in the production of myocardial necrosis // *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1986. Vol. 28. P. 449–462.
11. *Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л.* Актуальные направления совершенствования профилактики инфекционных болезней // *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2000. № 1. С. 4–8.
12. *Востокова А. А., Королева Е. Б., Петелина И. С., Мазалов К. В.* Миокардиты и кардиомиопатии: Учебн. пособие. Н. Новгород, 2004. 78 с.
13. *Филиппов П. Г.* Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001. 38 с.
14. *Финогеев Ю. П., Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Семена А. В.* Поражение сердца при инфекционных болезнях (клинико-электрокардиографическая диагностика): Руководство для врачей / Под общ. ред. Ю. В. Лобзина. СПб., 2003. 256 с.
15. *Шулутко Б. И., Макаренко С. В.* Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 4-е изд. СПб., 2007. С. 94–99.
16. *Рыбакова М. К., Митьков В. В.* Кардиомиопатии // Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митьков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: Эхокардиография. М., 2008. С. 247–264.
17. *Halliwel B. O.* Antioxidants and human disease: A general introduction // *Nutr. Rews.* 1997. Vol. 55. N 1. Pt. II. P. 44–45.
18. *Klebanoff S. J.* Oxygen metabolites from phagocytes // *In inflammation Basic Principles and clinical correlates* / Ed. by J. I. Gallen. New York, 1992. P. 541–588.
19. *Царегородцева Т. М., Серова Т. И.* Цитокины в гастроэнтерологии. М., 2003. 96 с.

Статья принята к печати 18 июня 2008 г.