и заканчивается к 16-17 годам. Девушка становится степенной, поведение ее менее импульсивно, появляется выдержка, то есть наступает период накопления сил, как физических, так и духовных. Девочки развиваются быстрее мальчиков, обгоняют последних на полтора-два года. Это создает специфическую ситуацию, так как уровень физического развития девушек, как и юношей, накладывают серьезный отпечаток на стиль поведения, интересы, ценностные ориентации и образ жизни.

Качество жизни отражает базовые предпосылки и степень реализации требований человеческого развития, степень приоритетности человеческого развития в цивилизованном процессе, а также самоощущение человека, самоидентификацию и состояние ее окружения. Достижение высокого уровня человеческого развития невозможно без утверждения высокого качества жизни. Повышение качества жизни людей в сочетании с созданием условий для реализации инновационной модели экономического роста, достижения и преобразования высоких стандартов качества жизни в мощный фактор глобальной конкурентоспособности.

Условием обеспечения высокого качества жизни является достижение состояния, которое должно поддерживать и обогащать жизнь человека, удовлетворять общественные и экономические потребности человека путем создания условий для повышения благосостояния человека.

1. <https://ru.wikipedia.org/wiki/SF-36>
2. Nasimova Nigina. Evaluation of women's life quality with genital prolapse before and after surgery// European science review. – 2016, № 5-6, p.96-98
3. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide //The Hearth Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1993
4. Давыдов Д.Г. Современные подходы к исследованию качества жизни// Социальные науки и современное общество. N 2 (16). 1012. МАБиУ С. 54-67.
5. Исаев Д.Н. Половое воспитание детей. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1998. – 258с.
6. Крайг Г. Психология развития. - СПб.: Питер, 2000.
7. Макаренко С.: Женственность мужественность: вопросы их формирования у детей и подростков// Воспитание школьников. - 2003. - №6. С. 38 - 41.
8. Официальный сайт издания International Living [Электронный ресурс].
9. Райе Ф. Психология подросткового и юношеского возраста. СПб., 2000
10. Якунин А.С. Качество жизни и эффективность управления: подходы к изучению и анализу //Вестник Военного университета, 2010, № 2 (22).

Ермолова Т.В., Белова А.А.

Гипераммониемия и нарушение печеночной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза печени и их коррекция

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им.И.И.Мечникова» Минздрав (Россия, Санкт-Петербург)

doi: 10.18411/lj-10-2019-68

idsp: ljjournal-10-2019-68

Аннотация

Цель исследования: изучить значение гипераммониемии в развитии нарушений печеночной микроциркуляции у пациентов хронических заболеваний печени с начальной стадией фиброза печени и возможности ее коррекции. Материалы и методы: мы обследовали 69 пациентов молодого возраста с хроническими гепатитами с начальной стадией фиброза 0-2 стадии по METAVIR (26 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, 43 пациента с неалкогольным стеатогепатитом). Уровень аммиака определяли в периферической крови методом одноволновой фотометрии на анализаторе PocketChem BA, ArcRay (Япония), для оценки нарушений печеночной

микроциркуляции использовали метод полигепатографии. В плане коррекции гипераммониемии и нарушений печеночной микроциркуляции в нашем исследовании использовали гепатопротектор с гипоаммониемическим действием L-орнитин-L-аспартат (Гепа-мерц). Результаты: уровень аммиака у пациентов с вирусным гепатитом С (ХВГС) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) оказался достоверно выше, чем в группе контроля, при этом уровень гипераммониемии преобладал у пациентов с НАСГ, чем при ХВГС. Нарушения печеночной микроциркуляции выявлены у всех пациентов, при этом выявлены особенности данных нарушений в зависимости от этиологии ХЗП. Анализ эффективности Гепа-Мерц показал значительное снижение аммиака в крови и улучшение показателей внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портопеченочной гемодинамики на фоне лечения.

Ключевые слова: гипераммониемия, внутрипеченочная микроциркуляция, гепа-мерц

Abstract

Objective: to study some mechanisms of progression of chronic liver diseases in patients with initial stage of liver fibrosis and the possibility of their correction. Materials and methods: a total of 69 young patients with chronic liver diseases with initial stage 0-2 fibrosis (26 patients with chronic viral hepatitis C, 43 patients with nonalcoholic steatohepatitis) were examined. Ammonia levels were determined in peripheral blood by the method of single photometry reveals on the analyzer PocketChem BA, ArcRay (Japan), for the integral evaluation of intrahepatic blood flow disorders was used polyhepatography (PHG) is a non – invasive method. In terms of correction of hyperammonemia and portohepatic hemodynamics disorders in our study used hepatoprotector with hypoammonemic effect L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz). Results: ammonia levels in HCV patients and NASH patients was significantly higher than in the control group, the level of hyperammonemia prevailed in patients with NASH than HCV patients. Portohepatic hemodynamics disorders were detected in all patients, while the peculiarities of these disorders, depending on the etiology of hepatitis. In the liver tissue we revealed expression of SMA-alpha in HSCs, indicating that the signs of activation of these cells. Efficiency analysis of the effectiveness of Hepa-Merz showed a significant reduction of ammonia in the blood and improvement in intrahepatic blood flow in patients with different types of portohepatic hemodynamics disorders on the background of treatment.

Key words: hyperammonemia, hepatic stellate cells, intrahepatic microcirculation, Hepa-merz.

Введение: независимо от этиологии, прогрессирование хронических заболеваний печени (ХЗП) происходит по одному сценарию – прогрессирование фиброза печени от начальных стадий до цирроза печени. Ключевым механизмом фиброгенеза является активация звездчатых клеток печени (ЗКП), а также нарушение внутрипеченочной микроциркуляции (ишемия гепатоцитов), дисфункция эндотелия и др. При хронических заболеваниях печени ЗКП проходят фенотипическую трансформацию от «неактивных» (непролиферирующих и несокращающихся) до «активированных» профиброгенных и провоспалительных миофибробласто-подобных клеток, способствуя прогрессированию фиброза печени [1-4]. Более того, в процессе активации повышается контрактильность ЗКП и нарушается печеночный кровоток [2,3,5]. Активация ЗКП происходит при воздействии эндотелина, нореппинефрина, ангиотензина 2, лейкотриена, тромбоксана А₂ [6]. В 2016 году исследование английских авторов [7] показало, что активация ЗКП индуцируется также аммиаком, который часто повышен не только при циррозе, но и на доцирротической стадии гепатита [8]. Результаты исследования английских коллег [7] продемонстрировали, что аммиак оказывает негативные морфологические и функциональные эффекты на ЗКП in vitro,

что патофизиологические концентрации аммиака были ассоциированы с выраженными структурными изменениями и модуляцией ЗКП: контрактильность, повышение маркеров активации ЗКП (α -SMA, миозин IIa, IIb, PDGF-Rbeta). Повышение контрактильности ЗКП приводило к ухудшению микроциркуляции печени и нарастанию портальной гипертензии. Эти эффекты были обратимы, и при удалении аммиака *in vitro* или при снижении аммиака *in vivo* биология ЗКП восстанавливалась. Было показано, что снижение концентрации аммиака в клинически значимой экспериментальной модели цирроза на крысах с использованием L-орнитин фенилацетата, лекарственного препарата для лечения гипераммониемии и печеночной энцефалопатии, приводило к деактивации ЗКП, снижению портального давления и повышению активности печеночной эндотелиальной синтазы оксид азота (eNOS) *in vivo*. Это предполагает, что аммиак является возможной целью для терапии и применение гипоаммониемических средств при ХЗП имеет патогенетическое значение в плане антифибротического эффекта.

Цель исследования: изучить уровень аммиака и особенности нарушений печеночной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза печени.

Задачи настоящего исследования: 1.изучить особенности нарушений портопеченочной гемодинамики у пациентов ХЗП с начальным фиброзом печени. 2.исследовать уровень аммиака у пациентов ХЗП с начальной стадией фиброзапечени. 3.оценить эффективность гепатопротектора с гипоаммониемическим действием Гепамерц для коррекции данных нарушений

Материалы и методы исследования: мы обследовали 69 пациентов ХЗП с начальной стадией фиброза 0-2 стадии по METAVIR (26 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до противовирусной терапии, 43 пациента с неалкогольным стеатогепатитом). Критерий исключения – возраст старше 45 лет, фиброз печени 3-4 стадии, ВИЧ инфекция, наркомания, курение, сопутствующая патология, влияющая на печеночный кровоток.

Уровень аммиака определяли в периферической крови (из пальца) методом одноволновой рефлексивной фотометрии на анализаторе PocketChem BA, ArcRay (Япония). Для интегральной оценки нарушений портопеченочной гемодинамики, внутрипеченочного кровотока использовали полигепатографию (ПГГ) – неинвазивный метод, модифицированная импедансометрия печени. ПГГ интегрально регистрирует кровоток в зоне проекции правой, левой долей печени, селезенки, тела (всего 4 отведения), одновременно проводится ЭКГ и ФКГ. ПГГ включает также функциональные тесты вазодилатации с нитратами и глубоким дыханием. Основные направления анализа полигепатограмм: величина базового сопротивления – характеризует кровенаполнение печени, амплитуда пульсовых волн кровенаполнения – характеризует эластичность сосудистого русла, форма волн кровенаполнения в области печени - характеризует локализацию гемодинамического блока, функциональные пробы с нитроглицерином и глубоким дыханием – характеризуют функциональность данных нарушений. В плане коррекции гипераммониемии и нарушений печеночной микроциркуляции в нашем исследовании использовали гепатопротектор с гипоаммониемическим действием L-орнитин-L-аспартат (LOLA, Гепамерц

Результаты исследования: полигепатография выполнена у всех пациентов ХЗП. Нарушения портопеченочной гемодинамики выявлены у всех (!) пациентов ХЗП в виде нарушений формы и амплитуды кривых на фоне снижения кровенаполнения печени, повышения базового сопротивления. У ряда больных при фиброзе 0 ст. гемодинамические нарушения исчезали во время функциональных проб с диафрагмальным дыханием и нитратами. У пациентов ХВГС выявлены нарушения портопеченочной гемодинамики на пресинуоидальном уровне (нарушение притока), в группе пациентов неалкогольным стеатогепатитом тип нарушений гемодинамики

соответствовал сниженному венозному оттоку. Уровень аммиака у пациентов с ХВГС оказался в среднем 110,1 мкмоль/л, значительно выше, чем в группе контроля – 36,2 мкмоль/л ($p \leq 0.01$). Уровень аммиака у пациентов с НАСГ оказался также повышенным 142,2 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0.01$). Следует обратить внимание, что уровень гипераммониемии оказался достоверно выше у пациентов с НАСГ, чем при ХВГС ($p \leq 0.05$). Анализ эффективности различных препаратов для коррекции нарушений портальной гемодинамики показал, что проба с нитратами была положительной у пациентов с пресинусоидальным типом нарушений кровотока (при вирусных гепатитах) за счет улучшения венозного притока, в то же время упражнения на диафрагмальное дыхание приводили к улучшению венозного оттока при стеатогепатите, L-орнитин-L-аспартат улучшал показатели внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики (патент №2286773).

Обсуждение и выводы: у пациентов ХЗП с начальной стадией фиброза печени выявлено повышение аммиака в периферической крови, при этом гипераммониемия была значительно выше у пациентов с НАСГ по сравнению с ХВГС, что объясняется возможным супрессивным влиянием триглицеридов на синтез мочевины. На фоне данных изменений у всех пациентов формируются микроциркуляторные расстройства в печени, которые при фиброзе 0 ст. носят преходящий характер на фоне функциональных тестов. Это говорит о том, что на ранних стадиях ХЗП формируются нарушения внутрипеченочной микроциркуляции различной локализации в зависимости от этиологии заболевания печени, возможно вызванные гипераммониемией и контрактильностью активированных ЗКП. Таким образом, наше исследование показало, что повышение аммиака в крови наблюдается уже на доцирротических стадиях хронических заболеваний печени, гипераммониемия сопровождается различными нарушениями внутрипеченочной микроциркуляции, активацией ЗКП, что приводит к прогрессированию фиброза печени. Наше исследование подтверждает выводы ряда экспериментальных исследований, что данные изменения на ранних стадиях ХЗП могут быть обратимы: у всех пациентов с различным типом гемодинамики L-орнитин-L-аспартат (Гепа-мерц) снижал уровень аммиака, улучшал внутрипеченочную гемодинамику. Интересны механизмы действия препарата, способствующие улучшению печеночной гемодинамики. Известно, что орнитин и аспартат, входящие в состав Гепа-Мерц, являются субстратом для синтеза аргинина в цикле Кребса, который является донатором оксида азота [9]. Поэтому L- орнитин-L-аспартат (Гепа-мерц) улучшает кровоток во многих органах (печень, мышцы, головной мозг)[10]. Кроме того, препарат обладает гипоаммониемическим действием, и за счет снижения уровня аммиака происходит деактивация ЗКП, снижение их контрактильности и улучшение печеночной микроциркуляции во всех зонах печеночного ацинуса, что подтверждается результатами нашей работы и экспериментальными исследованиями [7]. Таким образом, L-орнитин-L-аспартат имеет большой потенциал для более широкого применения при ХЗП различной этиологии [11-12], а гипераммониемия как предиктор фиброгенеза становится терапевтической мишенью в патогенетической терапии хронических заболеваний печени [13-14].

1. Kawada N., Klein H., Decker K. Eicosanoid-mediated contractility of hepatic Stellate cells//Biochem J, 1992, vol.285, pp.367-371.
2. Reynaert H., Thompson MG., Thomas T. et al. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension//Gut, 2002, 50, pp.571- 581.
3. Reynaert H., Urbain D., Ceerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension//Anat Rec, 2008, 291, no.6, pp.693-698
4. Liu Z., Rossen Van E., Timmermans JP. et al. Distinct roles for non-muscle myosin II isoforms in mouse hepatic stellate cells//J Hepatol, 2011, vol.54, no.1, pp.132-141. Epub 2010 Aug 26.

5. Geerts V., Timmermans JP., Reynaert H. Hepatic circulation//Anat Rec (Hoboken),2008, vol.291, pp.611-613.
6. Rockey D.C.,Weisinger R. A. Endothelium induces contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance//Hepatology,1996, vol.24, pp.233-240.
7. Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is target for therapy of portal hypertension//J. of Hepatology, 2016, vol.64, no.4, pp. 823- 833.
8. Богомолов П.О., Буеверов А.О. и соавт. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР»)//Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2013, № 5, с.3-9.
9. Ermolova T.,Ermolov S.Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine-L-aspartate at the chronic liver diseases patients//Journal of Hepatology,2018,vol 68, suppl 1, S585-586.
10. R.F.Butterworth, A.Canbay.Hepatoprotection with using of L-ornithine-L-aspartate at nonalcoholic fatty liver disease //Digestive Diseases,2018,37(1),63-68.
11. Tian LY, Lu LG, Tang CW, Xie Y.et al.Aspartate-ornithine granules in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial//Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi,2013,21,528-532.
12. Ghallab A., Celliere G., Henkel S.G.et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases//Hepatology,2016.
13. De Chiara F., Habtesion A., Davies N., Thomsen K.L. et al.UK, Denmark. Ammonia: A novel target for the prevention of NAFLD progression in NASH//Hepatology,2018,68,S359-360.
14. Голованова Е.В.Эндогенный аммиак как причина “circulus vitiosus”в прогрессировании заболеваний печени//Фарматека,2017,№6,С.81-87.

Колупаев Н.С., Обухова И.И.

Анализ эффективности проводимой терапии при сочетанной кардиоваскулярной и респираторной патологии

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России»
(Россия, Курск)*

doi: 10.18411/lj-10-2019-69

idsp: ljjournal-10-2019-69

Аннотация

Для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характерно развитие структурных и функциональных изменений, которые создают благоприятные условия для развития сопутствующих заболеваний. Одна из проблем современной медицины, коморбидность нозологий – состояние, формирующее особую клиническую картину и требующее рациональной фармакотерапии. При выборе тактики ведения больных ХОБЛ с сопутствующей кардиальной патологией необходимо помнить о суммарном риске и взаимоисключающей возможности применения некоторых препаратов при этих нозологиях. В статье оценена распространённость кардиореспираторной коморбидности и проведена оценка рациональности проводимой фармакотерапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, лечение.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the development of structural and functional changes that create favorable conditions for the development of comorbidities. One of the problems of modern medicine, comorbidity nosology it's condition that forms a special clinical picture and requires rational pharmacotherapy. When choosing the tactics of management of patients with COPD and concomitant cardiac pathology, it is necessary to remember the total risk and mutually exclusive possibility of use in these nosologies. The article assesses the prevalence of cardiorespiratory comorbidity and assesses the rationality of pharmacotherapy.