

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИМПРИНТИНГ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Валерий Евгеньевич ВЫСОКОГОРСКИЙ, Наталья Михайловна КУРЧ

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России
644010, г. Омск, ул. Ленина, 12

Проведено исследование влияния пренатальной алкогольной интоксикации на биохимические показатели крови и поджелудочной железы потомства в различные сроки постнатального периода (15, 30 и 60 суток). В результате воздействия пренатальной алкогольной интоксикации уровень глюкозы и глюкозаминов нарушается во все исследуемые сроки, содержание триглицеридов восстанавливается к 30 суткам, гликопротеинов и глюкуроновой кислоты в поджелудочной железе – к 60 суткам, а уровень инсулина, глюкагона, активность амилазы в плазме крови и содержание белковых и небелковых сульфгидрильных групп в поджелудочной железе в ранние сроки соответствует показателям контрольной группы, но значительно изменяется на 60 сутки постнатального периода. Полученные данные свидетельствуют о том, что пренатальная алкогольная интоксикация не только существенно влияет на метаболические показатели поджелудочной железы и плазмы крови в ранние сроки постнатального периода, но и оказывает на них модифицирующее воздействие при достижении репродуктивного периода онтогенеза.

Ключевые слова: пренатальная алкогольная интоксикация, метаболический импринтинг, метаболизм, углеводный обмен, поджелудочная железа.

Период внутриутробного развития является определяющим в развитии метаболических и морфологических нарушений, развивающихся в отдаленный период жизни. Многочисленные данные, подтверждающие это явление, послужили обоснованием для развития концепции «импринтинга», «фетального программирования» [4, 11, 16].

Метаболический импринтинг рассматривается как адаптивный феномен, развивающийся в отдаленные периоды жизни в результате воздействия на плод гипоксии, стресса, дисбаланса нутриентов и других факторов. Нарушение питания плода приводит к изменению показателей развития нервной системы [20], снижению числа клеток поджелудочной железы и нарушению секреции инсулина [15], развитию ожирения после достижения половой зрелости [18]. Нарушение метаболизма глюкозы в период внутриутробного развития может вызвать сахарный диабет 2 типа во взрослом возрасте [17].

Исследование механизма развития метаболического импринтинга привело к развитию представлений о важной роли нейроэндокринных нарушений и участия в этом процессе гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [7, 8]. В последние годы появились убедительные данные о нарушении эпигенетических механизмов

[12, 21]. К факторам, вызывающим у взрослых такие распространенные заболевания, как атеросклероз, диабет, ишемическая болезнь сердца, относятся внутриутробный недостаток кислорода, дефицит компонентов питания, различные интоксикации [4, 11], в том числе алкогольная [5]. Установлено, что хроническая патология печени самок крыс различного происхождения, в частности алкогольного, обуславливает рождение физиологически незрелого потомства [1, 4]. Однако отсутствуют убедительные биохимические подтверждения вышеуказанных клинических наблюдений и эпидемиологических исследований, а также четкие представления о механизме нарушений отдельных звеньев метаболизма в результате воздействия пренатальной алкогольной интоксикации.

Цель исследования: выяснить характер метаболических нарушений в поджелудочной железе при воздействии пренатальной алкогольной интоксикации в различные сроки постнатального онтогенеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 310 потомках белых беспородных крыс. С целью моделирования пренатальной алкогольной интоксикации поло-

возрелым самкам ежедневно интрагастрально вводили раствор этанола в дозе 4 г/кг массы животного в течение всего срока гестации. Потомство этих самок составило группу «Алкоголь». Другая группа самок получала соответствующий объем физиологического раствора (группа «Контроль»). Животных выводили из эксперимента путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом в возрасте 15, 30 и 60 суток с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Европейской конвенции (Страсбург, 1986, ETS № 123).

Для биохимического исследования использовали сыворотку крови и супернатанты гомогенатов поджелудочной железы. Уровень глюкозы измеряли глюкозооксидазным методом с помощью набора «Глюкоза-ФКД» (Россия). Для определения активности панкреатической амилазы использовали набор «Панкреатическая α -амилаза» («Витал Диагностика СПб», Россия), содержания триглицеридов – набор «Triglycerides liquid MONO reagent» («Hospitex diagnostics», Италия), инсулина – набор «Rat Insulin ELISA Kit», глюкагона – «Rat Glucagon ELISA Kit» (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd, Китай). Содержание гексоз гликопротеинов поджелудочной железы определяли орциновым методом [3], глюкуроновой кислоты и гликозаминогликанов – методом [10] (осаждение этанолом и определение в надосадке содержания глюкуроновой кислоты с помощью карбазольной реакции Диле, в осадке – гликозаминогликанов гидролизом трихлоруксусной кислотой с последующей фотометрией). Концентрацию молочной кислоты в печени измеряли по реакции с параоксидифенилом, пирувата – модифицированным методом Умбрайт [2]. Концентрацию восстановленного глутатиона, количество доступных SH-групп определяли по методу J. Sedlak [19].

Статистический анализ данных проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: Me – меди-

ана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известным проявлением фетального программирования является низкая масса тела новорожденных, и при воздействии пренатальной алкогольной интоксикации масса тела потомства крыс была существенно ниже, чем в контрольной группе (табл. 1).

По характеру изменений все метаболические показатели можно разделить на три группы. Первая группа – значительное нарушение биохимического маркера во все наблюдаемые сроки до половозрелости потомства, что отражает, вероятно, тяжесть пренатального воздействия алкогольной интоксикации. Наиболее длительно и значительно изменялись показатели углеводного обмена (табл. 2). Эти нарушения имели противоположную направленность: если уровень глюкозы значительно снижался, то содержание гликозамингликанов, наоборот, существенно увеличивалось, особенно в ранний постнатальный период. В течение всего периода наблюдений установлено снижение в печени концентрации пировиноградной кислоты и значительное увеличение содержания лактата.

Уровень второй группы метаболитов – триглицеридов, гексоз гликопротеинов и глюкуроновой кислоты – существенно изменялся в ранние сроки постнатального периода, но затем восстанавливался к 60 суткам после рождения (см. табл. 2). Нарушения содержания данных метаболитов в плазме крови и ткани поджелудочной железы свидетельствуют, вероятно, об адаптивном характере этих сдвигов, нормализующихся при достижении репродуктивного возраста.

Особый интерес представляет третья группа метаболитов, уровень которых не изменялся существенно в ранние сроки постнатального периода, но появлялись значительные отклонения

Таблица 1

Масса тела животных и поджелудочной железы, Me (Q1–Q3)

Показатель	Группа	Возраст животных		
		15 суток	30 суток	60 суток
Масса животного, г	Контроль	20,5 (15,7–21,7)	38,0 (31,3–49,0)	85,0 (73,0–100,0)
	Алкоголь	18,00 (15,8–20,2)	26,0 (21,7–37,1)*	67,8 (52,1–80,0)*
Масса поджелудочной железы, мг	Контроль	20,5 (15,7–21,7)	38,0 (31,3–49,0)	85,0 (73,0–100,0)
	Алкоголь	18,00 (15,8–20,2)*	26,0 (21,7–37,1)*	67,8 (52,1–80,0)*

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 2

Биохимические показатели плазмы крови и ткани поджелудочной железы в постнатальном онтогенезе, Ме (Q1–Q3)

Показатель (содержание, активность)	Группа	Возраст животных		
		15 суток	30 суток	60 суток
Глюкоза, ммоль/л	Контроль	5,74 (5,14–6,39)	6,29 (5,75–9,69)	7,99 (7,00–8,19)
	Алкоголь	4,27 (3,55–5,39)*	4,60 (3,72–5,95)*	5,52 (4,84–6,14)*
Гликозамингликаны, мкг/г белка	Контроль	7,03 (6,28–8,74)	5,28 (3,56–8,83)	4,45 (3,71–7,30)
	Алкоголь	48,84 (27,58–76,93)**	14,12 (10,69–16,74)**	14,80 (10,41–19,04)**
Пируват, ммоль/г	Контроль	0,26 (0,22–0,26)	0,23 (0,23–0,26)	0,46 (0,37–0,48)
	Алкоголь	0,16 (0,14–0,21)**	0,14 (0,12–0,19)**	0,20 (0,16–0,31)**
Лактат, ммоль/г	Контроль	3,96 (3,33–4,23)	3,60 (2,61–4,23)	3,87 (3,06–4,41)
	Алкоголь	5,22 (4,86–5,68)**	5,13 (3,78–5,49)**	5,22 (4,59–5,68)**
Триглицериды, ммоль/л	Контроль	1,80 (1,24–1,91)	0,96 (0,90–1,10)	0,94 (0,65–1,06)
	Алкоголь	2,43 (1,77–3,30)*	1,26 (1,19–1,64)*	0,96 (0,76–1,10)
Гексозы гликопротеинов, мг/г белка	Контроль	9,15 (7,00–11,15)	7,84 (4,99–12,59)	10,12 (9,21–11,14)
	Алкоголь	11,27 (11,27–16,33)**	27,17 (21,33–31,88)**	10,64 (8,22–12,35)
Глюкуроновая кислота, мкг/г белка	Контроль	2,01 (1,65–2,30)	2,82 (2,23–3,65)	2,28 (1,79–2,64)
	Алкоголь	9,28 (7,30–12,01)**	22,12 (10,89–29,02)**	2,16 (1,88–2,53)
Панкреатическая амилаза, мкмоль/(с×л)	Контроль	1,38 (1,28–1,53)	1,40 (1,28–1,53)	1,28 (1,18–1,53)
	Алкоголь	1,28 (1,03–1,38)	1,48 (1,33–1,57)	1,67 (1,57–1,72)**
Инсулин, нМЕ/мл	Контроль	200,2 (104,3–593,5)	268,7 (209,5–548,3)	449,5 (291,0–802,8)
	Алкоголь	226,1 (150,1–638,7)	650,7 (478,4–840,9)*	879,7 (812,3–909,1)*
Глюкагон, нг/мл	Контроль	24,9 (14,3–32,3)	34,9 (34,2–39,7)	74,1 (67,1–80,4)
	Алкоголь	27,7 (10,8–46,6)	34,3 (15,2–48,5)	34,3 (31,6–49,6)**
Сульфгидрильные группы белков, мкмоль/г белка	Контроль	29,51 (20,85–31,64)	31,29 (24,78–35,28)	27,69 (22,85–33,33)
	Алкоголь	24,92 (21,30–26,91)	20,34 (19,36–21,42)**	18,96 (15,29–21,32)**
Небелковые сульфгидрильные группы, мкмоль/г белка	Контроль	19,85 (19,29–26,90)	22,35 (15,74–23,85)	22,73 (18,27–22,78)
	Алкоголь	18,42 (14,85–23,85)	11,12 (9,15–13,59)**	14,72 (10,26–17,52)**

от показателей контрольной группы животных в более поздние сроки и при достижении половозрелости потомства самок, алкоголизированных во время беременности. Данный характер нарушений наиболее характерен для биохимических маркёров состояния поджелудочной железы. Так, активность панкреатической амилазы в сыворотке крови повышалась только в возрасте 60 суток, в этот же срок при низком уровне гликемии наблюдалось уменьшение содержания глюкагона и увеличение концентрации инсулина более чем в 2 раза (см. табл. 2). Такие изменения уровня гормонов подтверждают представления об участии эндокринной системы в реализации «фетального программирования» [7, 8, 15] и отражают развитие в этот период гормональной дисрегуляции.

Изменения активности амилазы и уровня гормонов поджелудочной железы сопровождались снижением содержания в ткани этой железы фруктозамина (в 2,1–2,8 раза, $p = 0,036$), что может быть проявлением стойкой гипогликемии, развивающейся в результате пренатальной алкоголизации.

Как важнейший патогенетический фактор развития метаболических нарушений при воздействии алкогольной интоксикации исследовали уровень сульфгидрильных групп. Если в раннем возрасте потомства (15 суток) не наблюдалось существенных изменений величины данного показателя, то в более поздний срок развития потомства снижалось содержание как белковых, так и небелковых сульфгидрильных групп в ткани поджелудочной железы (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенных исследований установлены значительные различия в метаболических реакциях потомства пренатально алкоголизированных крыс. Если одни метаболические нарушения наблюдаются во все сроки исследования или сохраняются только в ранний период развития, то уровень гормонов поджелудочной железы и содержание в ней сульфгидрильных групп изменяются только в более поздние сроки после рождения. Манифеста-

ция нарушений биохимических показателей при достижении репродуктивного возраста является, вероятно, результатом развития дизрегуляции после пренатального воздействия алкогольной интоксикации во внутриутробном периоде, и это можно рассматривать как «метаболический импринтинг». Полученные результаты подтверждают представления С.И. Колесникова с соавт. [4] об импринтинге в действии токсикантов, о том, что внутриутробные интоксикации вызывают стойкие нарушения, которые проявляются во взрослом организме на различных уровнях, в том числе на регуляторном и метаболическом.

Обнаруженное существенное увеличение содержания лактата в печени, указывающее на преобладание анаэробных процессов, возникает, очевидно, вследствие повреждения митохондрий при воздействии алкогольной интоксикации, так как именно нарушения функций митохондрий являются самым первым проявлением алкогольной интоксикации [9] и вызывают значительные нарушения различных метаболических процессов в организме. Нельзя исключить, что это обусловлено чрезмерной продукцией активных форм кислорода митохондриями плаценты, их освобождением в кровь плода и воздействием на митохондриальную ДНК потомства [12]. Кроме того, известно, что в результате алкогольной интоксикации развиваются эпигенетические нарушения [13, 14].

Нарушения окислительных процессов, углеводного обмена в результате пренатальной алкогольной интоксикации во внутриутробном периоде приводят к развитию дизрегуляции во взрослом организме. Известно, что латентный патологический след может быть «местом наименьшего сопротивления» [6]. Несмотря на то что патогенные воздействия прекращены, в репродуктивном возрасте проявляется недостаточность адаптационных механизмов, и «транзиторная дизрегуляция» по Г.Н. Крыжановскому приводит к развитию «дизрегуляционной патологии». Стойкие нарушения гликемии пренатально алкоголизированного потомства можно рассматривать как биохимический маркер дизрегуляционной патологии, проявляющейся во взрослом организме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брюхин Г.В., Сизоненко М.Л. Роль экспериментального поражения печени матери в развитии физиологической незрелости потомства // Бюл. экпер. биол. мед. 2012. 154. (11). 544–546.
2. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Одесса: Экология, 2005. 616 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2004. 920 с.
4. Колесников С.И., Семенюк А.В., Грачев С.В. Импринтинг действия токсикантов в эмбриогенезе. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. 263 с.
5. Коннор П.Д., Стрейгут А.П. Последствия воздействия алкоголя на внутриутробный плод, проявляющиеся на протяжении всей жизни // Вопр. наркол. 1999. (1). 32–39.
6. Крыжановский Г.Н. Регуляция и дизрегуляция в живых системах // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. 1. (11). 12–16.
7. Нетребенко О.К. Отделенные последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития // Мед. научный учебно-методич. журн. 2005. (29). 3–20.
8. Пивина С.Г., Акулова В.К., Ордян Н.Э. Изменение активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у пренатально стрессированных самок крыс в процессе старения // Бюл. экпер. биол. мед. 2007. 143. (6). 686–689.
9. Теплова В.В., Белослудцев К.Н., Белослудцева Н.В., Холмухамедов Э.Л. Митохондрии в гепатотоксичности этанола // Биофизика. 2010. 55. (6). 1038–1047.
10. Шараев П.Н., Иванов В.Г., Рябов В.И. и др. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. Ижевск, 1990. 15 с.
11. Barker D.J.P. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Harcourt Brace & Co Ltd, 1998. 375 p.
12. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory // Genes Dev. 2002. 16. (1). 6–21.
13. Cooney C.A., Dave A.A., Wolff G.L. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring // J. Nutr. 2002. 132. (8 Suppl.). 2393S–2400S.
14. Friso S., Choi S-W. Gene-nutrient interaction and DNA methylation // J. Nutr. 2002. 132. (8 Suppl.). 2382S–2387S.
15. Hill D.J., Duville B. Pancreatic development and adult diabetes // Pediatr. Res. 2000. 48. 269–274.
16. Lucas A., Bock G.R., Wheman J. et al. Programming by early nutrition in man. Chichester: John Wiley & Sons, 1991. 38–55.
17. Nissen P.M., Nebel C., Oksbjerg N., Berttram H.C. Metabolomics reveals relationship between plasma inositols and birth weight: possible markers for fetal programming of type 2 diabetes // J. Biomed. Biotechnol. 2011. 2011. ID 378268.
18. Park K.S., Kim S.K., Kim M.S. et al. Fetal and early postnatal protein malnutrition cause long-term changes in rat liver and muscle mitochondria // J. Nutr. 2003. 133. 3085–3090.

19. Sedlak J., Lindsey R. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellmans reagent // *Anal. Biochem.* 1968. 25. (2). 192–205.
20. Smart J. Undernutrition, learning and memory: review of the experimental studies. London: John Libbey, 1986. 74–78.
21. Waterland R., Garza C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats // *J. Nutr.* 2002. 132. 357–364.

METABOLIC IMPRINTING IN FETAL ALCOHOLIC INTOXICATION

Valeriy Yevgenyevich VYSOKOGORSKIY, Natalya Mikhaylovna KURCH

*Federal Budgetary Educational Facility of Higher Occupational Education
«Omsk State Medical Academy» of Minzdrav of Russia
644010, Omsk, Lenin str., 12*

Fetal alcohol intoxication effect on offspring biochemical blood and pancreas parameters at different terms of postnatal period (15, 30 and 60 days) has been investigated. Dynamics differences in biochemical parameters of the offspring tissue were found: glucose and glycosamine contents changed in all studied terms; triglycerides level restored to 30 days, glycoproteins and glucuronic acid levels – to 60 days; plasmic insulin, glucagon levels, amylase activity and pancreas protein and non-protein sulfhydryl groups content at the early terms corresponded to the control group but changed considerably on a 60 day of a postnatal period. The data obtained suggest that prenatal alcohol intoxication has a significant impact on the pancreas and blood metabolic parameters not only in the early postnatal period but also renders the inoculation effect when achieving the reproductive period of ontogenesis.

Key words: prenatal alcohol intoxication, metabolic imprinting, metabolism, carbohydrate metabolism, pancreas.

Vysokogorskiy V.Ye. – professor, doctor of medical sciences, professor of the chair of biochemistry,
e-mail: vve-bio@mail.ru

Kurch N.M. – candidate of biological sciences, assistant professor of the chair of biochemistry,
e-mail: nkurch@mail.ru

ЛИМФА В ИНТРАКОРПОРАЛЬНОМ КРУГООБОРОТЕ ВОДЫ

Юрий Иванович БОРОДИН

ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Интракорпоральный кругооборот воды представляет собой часть ее биосферного кругооборота и включает все жидкие среды животного организма. Главными из них являются кровь, лимфа, тканевая жидкость. Лимфообразование происходит: а) первично при всасывании воды, поступающей из внешней среды в лимфатическое русло, б) вторично при всасывании тканевой жидкости, образовавшейся при фильтрации плазмы крови в интерстиций. Постоянное смешивание обоих потоков лимфы способствует непрерывному обновлению водного содержания в организме наземного животного. Будучи связующим звеном между тканевой жидкостью и кровью, лимфа выполняет функцию балансира между этими средами – между величинами лимфообразования в межклеточном коллоиде и сброса лимфы в кровеносное русло.

Ключевые слова: кровь, лимфа, тканевая жидкость, интракорпоральный кругооборот воды.

Взрослый организм наземного позвоночного, по разным источникам, содержит 50–60 % воды, находящейся вне- и внутриклеточно. Стабильность и непрерывное обновление водного содержания – необходимое условие жизни животного. Это условие реализуется путем интракорпорального (внутриорганизменного) кругооборота воды, входящей в состав всех жидких сред животного организма: кровь, лимфа, тканевая жидкость, ликвор, жидкость серозных полостей, синовия, секреты желез, жидкие экскреты. Интракорпоральный кругооборот является частью биосферного кругооборота воды [4] по схеме: внешняя среда → животный организм → внешняя среда, его особенность заключается в том, что каждая жидкость, в этом кругообороте участвующая, сохраняет свою специфику. Это происходит потому, что барьеры, разделяющие жидкости (например гистогематический, гематоэнцефалический), проницаемы для молекул воды, но избирательно проницаемы или непроницаемы вовсе для веществ, растворенных или взвешенных в воде. Да и сами клетки, образующие эти барьеры – клетки эпителия, мезотелия, эндотелия, не являются пассивными участниками массопереноса. Можно говорить об интракорпоральном кругообороте воды как универсальном носителе продуктов обмена веществ между животным организмом и внешним миром.

Охватывая все жидкие среды, интракорпоральный кругооборот воды преимущественно составляют кровь, лимфа и тканевая жидкость – точнее, водная фракция межклеточного геле-

образного матрикса. Именно в этом контексте используется термин «тканевая жидкость» в последующем изложении. Другие биологические жидкости являются дериватами этих главных участников интракорпорального кругооборота воды (рис. 1).

В организме наземного позвоночного перечисленные жидкие среды образуют структурные системы: рыхлую соединительную ткань – интерстиций с путями несосудистой микроциркуляции, кровеносное и лимфатическое русла. Филогенетически древнейшей является первая из трех. Рыхлая соединительная ткань с ее жидкой основой заменила водную среду обитания одноклеточных и низших многоклеточных организмов в мировом океане на заре планетарной биосферы. Жизнь зародилась в воде, и, став наземными, животные сохранили водное окружение своих клеток. Водное окружение клеток далеких предков стало экоэкологическим пространством современных многоклеточных наземных позвоночных. Удачный термин «эндоэкология» ввел в научный оборот А.М. Уголев, считавший кишечную флору человека и других многоклеточных животных их внутренней экологией (эндоэкологией) [14, 15].

Ю.М. Левин и В.П. Казначеев [9–11] представляют эндоэкологию как экологию клетки в многоклеточном организме. «Эндоэкология – экология внутренней среды организма» Ю.М. Левин [12]. Согласно этому определению средой обитания клетки в многоклеточном организме является окружающий клетку коллоидный матрикс, образующий внутреннюю среду организма – его

эндоекологическое пространство. Межклеточный коллоидный матрикс содержит определенное количество свободной воды, несвязанной с протеогликанами основного коллоидного вещества [1]. В зависимости от степени полимеризации или деполимеризации гигантских надмолекулярных комплексов протеогликанов, способных связывать молекулы воды, количество свободной воды в интерстиции существенно колеблется, что, по-видимому, и дало основание сомневаться в наличии свободной воды в интерстиции [17, 19]. Между тем сам факт лимфообразования в корнях лимфатической системы, погруженных в межклеточный коллоид, свидетельствует о наличии мобильной воды в интерстиции, которая, резорбируясь в лимфатические капилляры, становится жидкой частью периферической лимфы.

Согласно классической схеме Е. Старлинга [20], свободная вода в интерстиции есть продукт ультрафильтрации плазмы крови из кровеносных капилляров в окружающую соединительную ткань с последующей частичной реабсорбцией в кровеносное русло и резорбцией остальной жидкости в корни лимфатической системы. Межклеточный коллоид, армированный пучками коллагеновых волокон – интерстиций, имеет неодинаковую плотность и разное содержание свободной воды в разных своих частях, образуя между пучками коллагеновых волокон тканевые щели, или «каналы», не имеющие эндотелиальной стенки, однако способные транспортировать тканевую жидкость. Эти пути несосудистой интерстициальной микроциркуляции M. Foldi и G. Casley-Smith назвали прелимфатиками (prelympatics) [16, 18].

Дислоцируются прелимфатики чаще всего вдоль кровеносных сосудов, прилегая к ним или даже входя в состав их адвентиции. Заметим, что ранее, в тридцатых годах XX века периадвентициальные щели, содержащие «прелимфу», описал Г.Ф. Иванов [7]. Д.А. Жданов эти работы подверг критике, однако он допускал, что пучки коллагеновых волокон могут служить проводниками для молекул воды [6].

Иногда кровь и лимфу называют жидкими тканями внутренней среды организма [8]. Эта формулировка представляется неточной. Кровеносные и лимфатические капилляры действительно погружены в межклеточный коллоид, но с клетками непосредственно не соприкасаются. Между паренхиматозной клеткой и капилляром находится слой межклеточного коллоида, хотя бы исчезающе тонкий, и жидкой фазой этого коллоида является текущая тканевая вода (тканевая жидкость).

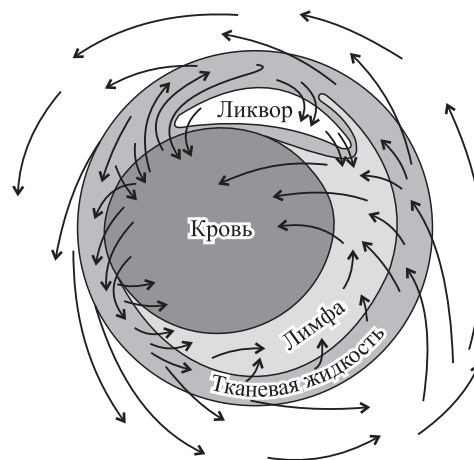


Рис. 1. Интракорпоральный кругооборот воды

На наш взгляд, кровь и лимфа обслуживают внутреннюю среду организма, но сами не являются внутренней средой, т. е. эндоекологическим окружением клеток. Между тем тканевая жидкость, омывающая клетку и представляющая собой жидкую среду межклеточного коллоидного матрикса, в рамках интракорпорального кругооборота воды действительно связана как с плазмой крови, так и с лимфой. Можно сказать, что тканевая жидкость в интракорпоральном кругообороте воды служит «передаточным звеном» между кровью и лимфой. Источником тканевой жидкости является ультрафильтрация плазмы крови в интерстиций, а тканевая жидкость, всасываясь в лимфатический капилляр, становится периферической лимфой. Вновь образованная лимфа проделывает длинный путь через цепь лимфатических узлов, где она подвергается лимфодетоксикации, и сбрасывается в кровеносное русло. Так в интракорпоральном кругообороте происходит движение воды по схеме «кровь → тканевая жидкость → лимфа → кровь».

Однако интракорпоральный кругооборот воды начинается с ее поступления из внешней среды через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в какой-то мере – через кожные покровы при водных процедурах и даже через альвеолярный эпителий легких – при ингаляции водяного пара. При всасывании в кровеносные и лимфатические капилляры молекулы воды неминуемо проходят через слой рыхлой соединительной ткани, каким бы тонким он ни был. Стоит ли этот короткий начальный отрезок интракорпорального кругооборота воды выделять как отдельный этап? По-видимому, к этому основания есть. Формально вода, проникая в слизистую оболочку тонкой кишки через кожные покровы или альвеолярный эпителий, до момента резорбции в кровеносный или лимфатический капилляр

ляр уже является элементом тканевой жидкости, принимающей в себя клеточные метаболиты из кишечной стенки, таким образом, возникает необходимость внести коррективы в представления о лимфообразовании.

Как говорилось выше, лимфообразование согласно теории Е. Старлинга, увязывается с фильтрацией плазмы крови в интерстиций органов с образованием тканевой жидкости, которая, всасываясь в лимфатические капилляры, образует лимфу. Однако, коль скоро лимфообразование рассматривается в контексте интракорпорального кругооборота воды, то такой механизм лимфообразования выглядит как вторичный. В этом случае нужно считать, что первично лимфа образуется из тканевой жидкости на основе той воды, которая первично поступает в организм из внешней среды. Эта «первичная» лимфа, несущая воду, поступающую из внешней среды, уже на уровне лимфатических капиллярососудистых сетей смешивается с лимфой «вторичной», образовавшейся за счет фильтрации кровяной плазмы в интерстиций данного органа. Наиболее отчетливо этот процесс демонстрирует лимфообразование в стенке тонкой кишки: в центральный лимфатический капилляр кишечной ворсины поступает тканевая жидкость, образовавшаяся из воды, попавшей в кишку из внешнего мира («первичная» лимфа), и в ту же лимфокапиллярную сеть кишечной стенки резорбируется тканевая жидкость, образовавшаяся при фильтрации кровяной плазмы из кровеносных капилляров и посткапиллярных венул кишечной стенки («вторичная» лимфа).

Представленный процесс лимфообразования напоминает колесо водяной мельницы, вращающееся непрерывно и непрерывно требующее новых объемов воды из внешней среды. При этом содержание воды в организме на внеклеточном уровне обновляется в течение недели, а вся вода в организме – в течение месяца [5]. С учетом высказанных соображений движения воды в интракорпоральном кругообороте можно представить в виде схемы (рис. 2).

В интракорпоральном кругообороте воды лимфа выглядит как промежуточное звено, как некий посредник между двумя главными жидкими средами организма – между тканевой жидкостью и кровью, иначе говоря – между эндоэкологической средой, в которой только и возможна жизнедеятельность клетки, и системой, обеспечивающей эту жизнедеятельность кровью. Вопрос – в чем смысл этого посредника в интракорпоральном кругообороте воды и веществ, которые она несет, – является непростым.

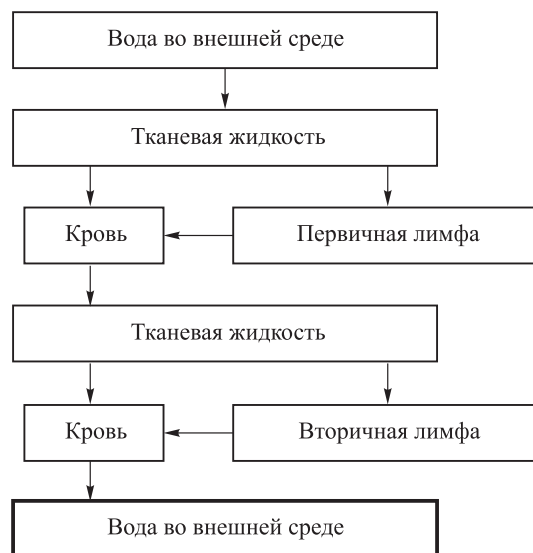


Рис. 2. Движение воды в интракорпоральном кругообороте

Хорошо известны функции лимфы и лимфатической системы, в которую она заключена. В их числе водный, иммунный, окислительный гомеостаз, возврат в кровь тканевых белков, транспорт продуктов гидролиза жиров, микроэлементов, ферментов, клеток, продуктов клеточного метаболизма. Все это так, но ведь лимфа и лимфатическая система формируются позже, чем тканевая жидкость и кровь. На определенном этапе эволюции существует общая лимфокровеносная система, и только у костистых рыб, находящихся на довольно высокой ступени филогенеза, четко дифференцируется лимфа и лимфатическая система от крови и кровеносной системы. Вышего развития лимфатическая система достигает у млекопитающих, представляя обширную сеть сосудов и лимфатических узлов [13]. Как видно, процесс выделения лимфы, как третьей жидкой среды в животном организме, был длительным и, возможно, не завершен и в наше время. Во всяком случае, заметных различий в составе периферической лимфы и тканевой жидкости из органа, в котором лимфа образуется, практически не существует.

Биохимический состав периферической лимфы органоспецифичен. Эта органоспецифичность нивелируется по мере того, как лимфа, дренируя разные органы и проходя через биологические фильтры лимфатических узлов, приближается к главным лимфатическим протокам, открывающимся в вены. При этом в лимфатической системе, на разных ее уровнях – в капиллярах, сосудах и особенно в лимфатических узлах – возможно депонирование лимфы и всех ее ингредиентов. Тем самым лимфа приобретает

характер оперативного резерва и стабилизатора в интракорпоральном кругообороте воды и тех веществ, которые в этом кругообороте участвуют. Возможно, что необходимость такого резерва для стабильности обмена веществ между тканевой жидкостью и кровью явилась одним из факторов, способствовавших в процессе филогенеза образованию из тканевой жидкости резервной жидкой среды – лимфы. С учетом резервной и стабилизирующей роли, которую играет лимфа в интракорпоральном кругообороте воды, и взвешенных и растворенных в ней веществ исторически необходимым выглядит тесное взаимодействие двух систем – лимфатической и лимфоидной (иммунной), образующих вместе с рыхлой соединительной тканью функциональную протективную систему организма [2, 16].

Подводя итог, можно резюмировать следующее. Своими корнями лимфатическая система погружена в межклеточный коллоид, образующий внутреннюю среду организма. Притом величина лимфообразования в каждый данный момент necessarily соответствует количеству лимфы, поступающей в кровеносное русло из главных лимфатических протоков. Поэтому и возникает феномен переполнения лимфатических сосудов и узлов, который с позиций лимфодинамики выглядит как депонирующая функция лимфатической системы. В зависимости от конкретной ситуации депонирование может происходить на разных участках движения лимфы – от капилляров до внеорганных лимфатических сосудов и лимфоузлов, в которых они прерываются. Более того, при переполнении лимфатических капилляров возможен отток лимфы в окружающую соединительную ткань с образованием тканевых депозитов жидкости [6].

При переполнении лимфатического русла возможно не только накопление лимфы в лимфатических емкостях (лимфатические капилляры, сосуды, лимфоузлы), но и откат лимфы в обратную сторону, так называемый ретроградный лимфоток. Л.А. Бокерия и Ю.Е. Выренков, изучая лимфатические сосуды грудной полости, установили, что краситель, введенный в лимфатический сосуд, одинаково легко перемещается во взаимно противоположных направлениях [3].

Из сказанного можно сделать вывод, что лимфатическая система представляет жидкостный резерв не только для кровеносного русла, но и для интерстиция. При этом возникает эффект «качелей». Лимфатическая система выглядит как балансир между двумя главными средами организма, одна из которых является внутренней средой организма – его эндэкологическим пространством, а другая – кровь – обеспечивает

жизнеспособность клеток, встроенных в эндэкологическое пространство. Выражаясь фигурально, лимфатическая система работает в режиме двустороннего амортизатора, который гасит перегрузки в обеих системах, чем достигается постоянство, регулярность лимфотока, а вместе с ним и регулярность той информации, без которой невозможна координация в деятельности гомеостатических систем организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М., 2000. 276 с.
2. Бородин Ю.И. Лимфология в Сибири, люди и проблемы // Бюл. СО РАМН. 2012. (1). 107–116.
3. Бокерия Л.А., Выренков Ю.Е. Лимфатическая система сердца. М., 2005. 186 с.
4. Вернадский В.И. Биосфера. Л., 1926. 148 с.
5. Водно-солевой обмен // Основы физиологии человека. Т. 1 / Ред. Б.И. Ткаченко. СПб., 1994. 495–502
6. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л., 1952. 333 с.
7. Иванов Г.Ф. О внесосудистом (интраадвентициальном) течении лимфоподобных жидкостей в мозгу и в некоторых других тканях // Сб. тр., посвящ. 40-летн. деят. В.Н. Тонкова. Л., 1937. 33–85.
8. Киричук В.Ф. Кровь как внутренняя среда организма // Физиология человека. М., 2001. 206–209.
9. Левин Ю.М. Проблемы эндэкологии // Врач. 1994. (5). 51.
10. Левин Ю.М., Казначеев В.П. Фармакотерапия в условиях эндэкопатологии // 3 Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1996. 207.
11. Левин Ю.М. Эндэкологическая медицина. М., 2000. 343 с.
12. Левин Ю.М. Основы общеклинической лимфологии и эндэкологии. М., 2003. 403 с.
13. Русняк И., Фельди М., Сабо Д. Филогенез лимфатических сосудов // Физиология и патология лимфообращения. Будапешт, 1957. 28–37.
14. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985. 544 с.
15. Уголев А.М. Естественные технологии биологических систем. Л., 1987. 316 с.
16. Földi M., Csanda E., Simon M. et al. Lymphogenic haemangiopathy. «Prelymphatic» pathways in the wall of cerebral and cervical blood vessels // Angiologica. 1968. 5. (4). 250–262.
17. Guyton A.C. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space // Circ. Res. 1965. 16. 452–460.
18. Casley-Smith J.R., Földi-Börcsök E., Földi M. A fine structural study of the tissue channels' numbers and dimensions in normal and lymphoedematous tissue // Z. Lymphol. 1979. 3. (1). 49–58.

19. *Snashall P.D.* Mucopolysaccharide osmotic pressure in the measurement of interstitial pressure // *Am. J. Physiol.* 1977. 232. (6). H608–H616.

20. *Starling E.N.* On the absorption of fluids from the connective tissue spaces // *J. Physiol.* 1896. 19. (4). 312–326.

THE LYMPH IN THE INTRACORPORAL CIRCUIT OF THE WATER

Yury Ivanovich BORODIN

*Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The intracorporal water circuit is a part of the biosphere and its circulation includes all animal body's fluids. Main among them is the blood, lymph, interstitial fluid. Lymphopoiesis happens: a) initially while sucking water from the external environment in the lymph, b) the secondary while sucking the tissue fluid, resulting in the filtration of blood plasma into the interstitial tissue. Continuous mixing of lymph flow contributes to continuous updating of water content in the body of terrestrial animal. As a link between the tissue fluid and blood, lymph acts as a balancer between two environments: the value of lymphopoiesis in intercellular colloids and the value of lymph reset into bloodstream.

Key words: blood, lymph, interstitial fluid, intracorporal water circuit.

Borodin Yu.I. – *doctor of medical sciences, academician of RAMS*

ЛЕГКО ПРОНИКАЮЩИЙ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ МЫЛКИЙ АМФИФИЛЬНЫЙ ИНДУКТОР ИНТЕРФЕРОНА γ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА С ЧЕЛОВЕКА

Татьяна Витальевна ЯМКОВАЯ¹, Татьяна Ивановна ГЛОТОВА²,
Ольга Петровна КОЛЕСНИКОВА³, Ольга Владимировна СЕМЕНОВА²,
Елена Давидовна ГАВРИЛОВА³, Елена Владимировна ГОЙМАН³,
Виталий Иванович ЯМКОВОЙ⁴, Лев Евгеньевич ПАНИН⁴

¹ ООО «Виталанг»

630055, г. Новосибирск, ул. Рубиновая, 4

² ГНУ Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Россельхозакадемии
630501, Новосибирская обл., р. пос. Краснообск, а/я 8

³ ФГБУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

⁴ ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН
30117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Исследована интерферогенная активность мыльного амфифильного комплекса одноцепочечной высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae*, содержащей короткие двуспиральные участки с олеиновой кислотой (препарат Виталанг-2). Обнаружено, что данный препарат способен легко проникать через биологические мембраны и дозозависимо индуцировать в организме животных биосинтез интерферона γ (IFN- γ). На модели вирусной диареи – болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота (ВД-БС КРС) исследована потенциальная противовирусная активность препарата Виталанг-2 в отношении гепатита С человека. Обнаружено, что данный препарат в максимально переносимой дозе 5 мг/см³ оказывает ингибирующее действие на вирус ВД-БС КРС, культивируемый в перевиваемой линии клеток коронарных сосудов теленка; уровень редукции вируса составил 1,97 lg₁₀ ТЦД_{50/см³}. Таким образом, показано, что препарат Виталанг-2 обладает противовирусной активностью в отношении вируса ВД-БС КРС, а значит, с большой долей вероятности будет эффективен и в отношении гепатита С человека.

Ключевые слова: дрожжи, олеиновая кислота, высокополимерная РНК, интерферон γ , интерферогенная активность РНК, вирус диареи – болезни слизистых оболочек, гепатит С.

Сообщение относится к области медицины, ветеринарии и фармацевтической промышленности, в частности, к интерферогенным противовирусным препаратам на основе дрожжевой РНК.

Известен целый ряд эффективных индукторов интерферона [3]. Однако в отечественной клинической практике для регуляции интерферогенеза и лечения вирусных заболеваний, таких как гепатит С, грипп, ВИЧ-инфекции и др., при-

меняются в основном препараты на основе двуспиральной РНК, в частности Ридостин [2].

Наиболее эффективным из используемых является липосомальный индуктор интерферона, представляющий собой водно-солевой раствор двуспиральной РНК, полученной из киллерных штаммов дрожжей, одноцепочечной высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae*, фосфатидилхолина, холестерина, альфа-токоферолаце-

Ямкова Т.В. – к.б.н., директор, e-mail: yam_tv@mail.ru

Глотова Т.И. – д.б.н., проф., e-mail: t-glotova@mail.ru

Колесникова О.П. – д.б.н., зав. лабораторией экспериментальной иммунотерпии, e-mail: iscreen2001@mail.ru

Семенова О.В. – к.б.н., директор, e-mail: k-olga-83@mail.ru

Гаврилова Е.Д. – к.б.н., e-mail: edav.gavr@mail.ru

Гойман Е.В. – к.б.н., e-mail: l.goiman@mail.ru

Ямковой В.И. – д.б.н., проф. кафедры химии, e-mail: vitalang2@mail.ru

Панин Л.Е. – д.м.н., проф., академик РАМН, e-mail: ibch@soramn.ru

тата, сахарозы и хлорида натрия [5]. Входящие в состав данного индуктора жиры образуют липосомы, в которые и заключена РНК. Это придает последней амфифильные свойства, защищает от действия нуклеаз и способствует проникновению ее в организм. Как следствие, липосомальный индуктор эффективно стимулирует биосинтез эндогенного интерферона. Однако он состоит из большого числа редких и дорогостоящих соединений и поэтому мало пригоден для массового производства.

В конце прошлого и начале нынешнего столетия в медицине возрос интерес к поиску препаратов, которые могли бы использоваться для лечения гепатита С. Для этих целей в качестве модели в опытах *in vitro* использовали вирус вирусной диареи – болезни слизистых оболочек крупного рогатого скота, проявляющий высокую степень гомологии с вирусом гепатита С человека, но, в отличие от последнего, обладающий способностью к размножению в культурах клеток (цитопатогенные штаммы) с проявлением выраженного цитопатического действия [10].

Целью настоящего исследования является создание с использованием доступных и недорогих компонентов и испытание на модели вируса ВД-БС КРС эффективного противовирусного средства в отношении гепатита С человека, в качестве которого предлагается использовать мылкий амфифильный комплекс одноцепочечной высокополимерной РНК *Saccharomyces cerevisiae* (промышленные штаммы), содержащей короткие двуспиральные участки с олеиновой кислотой при следующем соотношении компонентов: высокополимерная РНК – 50–92,5 %, олеиновая кислота – 7,5–50 %.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы сухие пекарские дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*, Новосибирский дрожжевой завод) с содержанием влаги ~7,4 %, олеиновая кислота (ЗАО «Купавнареактив», марки «ч»), NaCl (ФГУП комбината «СИБСОЛЬ», г. Усолье-Сибирское), 96 % этанол (ОАО «Спиртовый комбинат», г. Мариинск), NaOH и бром марки «ч» отечественного производства. Для приготовления растворов использовали дистиллированную воду.

Оптическую плотность растворов в ультрафиолетовой и видимой областях спектра измеряли в 1 см прямоугольных кварцевых кюветках на спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО, Россия).

Выделение из пекарских дрожжей чистой высокополимерной РНК (Виталанг-1) проводили

по методу [6], лиофилизированный препарат Виталанг-2 получали, как описано в работе [9].

Содержание олеиновой кислоты в препарате Виталанг-2 рассчитывали по весовой экстинкции и определяли по обесцвечиванию бромной воды. В первом случае из теоретической весовой экстинкции вычитали весовую экстинкцию препарата Виталанг-2, полученное значение делили на теоретическую весовую экстинкцию и умножали на 100 %. Во втором случае к 4 мл водного раствора препарата Виталанг-1 с оптической плотностью 26,6 OE_{260} /мл и к 4 мл водного раствора препарата Виталанг-2 с оптической плотностью 28,6 OE_{260} /мл добавляли по 100 мкл бромной воды, растворы перемешивали, переливали в 1 см прямоугольные кварцевые кюветы, закрывали их парафином и измеряли в течение 4 ч оптическую плотность при 445 нм первого раствора против второго. Оптическая плотность увеличивалась и через 2 ч от начала реакции достигала плато – 0,1 OE_{445} /мл. Полученное значение делили на 145 (молярный коэффициент экстинкции бромной воды при 445 нм) и умножали на 282,18 (молекулярная масса олеиновой кислоты). Получали концентрацию олеиновой кислоты в растворе препарата Виталанг-2. Концентрацию высокополимерной РНК в этом растворе рассчитывали делением его оптической плотности при 260 нм на его весовую экстинкцию. Две концентрации суммировали, концентрацию олеиновой кислоты делили на полученную сумму и умножали на 100 %.

Для определения способности препаратов Виталанг-1 и Виталанг-2 проникать через биологические мембраны в три одинаковых стеклянных флакончика на 6 мл с закручивающимися пробками помещали по 7 продолговатых сочных мешочков спелой пульпы плода медового помело из рода *Citrus* и заливали их 4,8 мл водного раствора Виталанга-1 (27,3 OE_{260} /мл), водного раствора Виталанга-2 (27,1 OE_{260} /мл) или дистиллированной воды соответственно. Через 22 ч инкубации при комнатной температуре замеряли оптическую плотность растворов в 1-м и 2-м флакончиках против 3-го. Затем растворы сливали, промывали каждый флакончик с сочными мешочками пятью порциями по 5 мл дистиллированной воды. Сочные мешочки во всех 3 флакончиках измельчали стеклянной палочкой, из полученных суспензий отбирали по 100 мкл раствора и, разбавив его в 50 раз дистиллированной водой, замеряли оптическую плотность растворов из 1-го и 2-го флакончика против 3-го.

Для определения способности препарата Виталанг-2 индуцировать биосинтез эндогенного IFN- γ использовали самцов мышей, гибридов

CBF1 8–10-недельного возраста, полученных из экспериментально-биологической клиники лабораторных животных СО РАМН (г. Новосибирск). Животных содержали в виварии в одинаковых условиях: в стандартных пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой на стандартном рационе, в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [1]. Виталанг-2 растворяли в среде RPMI 1640, встряхивая в течение 30 мин, и вводили мышам в различных дозах (1, 5 и 10 мг/кг) однократно внутримышечно в объеме 0,1 мл. Забор крови на сыворотку производили через 3, 6, 9, 12, 24 и 48 ч. Ридостин (положительный контроль) растворяли и вводили аналогично в терапевтической дозе 0,07 мг/кг. Концентрацию IFN- γ в сыворотке крови мышей определяли согласно рекомендациям производителя соответствующего теста (mouse IFN- γ ELISA Set, BD Biosciences, США). Из серии одинаковых ($n = 5$) экспериментов рассчитывали средние арифметические значения (M) и ошибку среднего (m), результаты представлены в виде $M \pm m$.

Тест-вирус

В работе использовали Российский референтный цитопатогенный штамм ВК-1 вируса ВД-БС КРС. Характеристики штамма ВК-1 даны в табл. 1. Активность тест-вирусной суспензии для модельных опытов составляла не менее $6,5 \lg_{10} \text{ТЦД}_{50/\text{см}^3}$ (десятичный логарифм дозы, вызывающей 50%-е поражение клеток) для вируса ВД-БС КРС.

Культура клеток

Культивирование и титрование вируса ВД-БС КРС проводили в перевиваемой линии культуры клеток коронарных сосудов телят (КСТ), которые выращивали во флаконах для клеточных культур (Nunc, Дания) в среде Игла MEM (производство ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН») с добавлением 5–10 % эмбриональной сыворотки крови телят

(HyClone, США, лот № ASA28574), тестированной на наличие вируса ВД-БС КРС и антител к нему. При выращивании культур клеток использовали 0,25 % раствор трипсина, 0,01 % раствор химотрипсина в 0,02 % растворе Версена (производство ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН).

Определение стерильности трех серий препарата Виталанг-2 проводили в соответствии с ГОСТ 28085-89 Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности.

Наработка вирусной суспензии и определение биоконцентрации вируса ВД-БС КРС. Проводили 5 последовательных пассажей вируса в перевиваемой культуре клеток КСТ. Для этого во флакон объемом 25 см³ с сформированным монослоем культуры клеток вносили 0,5 см³ содержащей вирус суспензии после предварительного удаления из флакона питательной среды. После 1 ч контакта вируса с культурой клеток во флакон добавляли 20 мл питательной среды Игла MEM. Зараженные флаконы инкубировали при температуре $37 \pm 0,5$ °C с ежедневным просмотром состояния монослоя для выявления цитодеструктивных изменений действия вируса. После выявления таких изменений в более чем 85 % клеток флаконы помещали в морозильную камеру при –20 °C и однократно оттаивали, после чего проводили последующий пассаж вируса в перевиваемой культуре клеток. Для определения биоконцентрации вируса ВД-БС КРС выполняли титрование вирусосодержащей суспензии в 96-луночных культуральных планшетах с использованием двухсуточного монослоя клеток КСТ. Предварительно готовили 10-кратные разведения вирусосодержащей суспензии на питательной среде Игла MEM от 10^{-1} до 10^{-7} . Из каждого разведения вируса по 100 мкл вносили в четыре параллельных ряда по 7 лунок 96-луночного планшета. Инфицированные клетки инкубировали в течение 3–5 суток. Титр вируса оценивали в $\lg_{10} \text{ТЦД}_{50/\text{см}^3}$, рассчитывая по методу Рида и Менча [4].

Таблица 1

Характеристика тест-штамма ВК-1 вируса ВД-БС КРС

Характеристика штамма	Откуда получен	Метод титрования	Накопление вируса	Титрование вируса (определение инфекционной активности)
Штамм ВК-1 вируса ВД-БС КРС Семейство: Flaviviridae. Выделен в 1972 г. от больного телят	Музей ГНУ ВИЭВ им. Я.Р. Коваленко	Определение $\text{ТЦД}_{50/\text{см}^3}$	Перевиваемая культура клеток коронарных сосудов плода коровы (КСТ)	Культура клеток КСТ

Определение токсичности трех серий препарата Виталанг-2 *in vitro* проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [7] с предварительным приготовлением десятикратных разведений препарата (от 10^{-1} до 10^{-7}) в культуральной питательной среде и внесением их в культуры клеток, достигших монослая (по 4 повтора на каждое разведение). Контакт разведений препарата с клетками осуществляли в течение 72 ч с ежедневной микроскопией для определения цитодеструктивного действия, которое отмечали по 4-крестовой системе по методу Финтера, где 100%-я деструкция клеток обозначается 4+, 25%-я – как 1+. Минимальная концентрация препарата, вызывающая цитотоксический эффект на 50 % (++) , рассматривалась как цитопатогенная доза ($ТЦД_{50}$).

На основании полученных данных при определении токсичности препарата определяли максимально переносимую концентрацию препарата (МПК), которую вычисляли по формуле: $МПК = ТЦД_{50}/4$.

Определение противовирусной активности препарата Виталанг-2 *in vitro* проводили методом титрования проб, собранных через 24 часа после заражения вирусом чувствительной к нему культуры клеток, выращенных в плоскодонных культуральных 96-луночных планшетах. В опытах использовали препарат в максимально переносимой концентрации 5 мг/см³.

Для определения лечебной активности препарата Виталанг-2 вносили в монослой используемой культуры клеток КСТ через 1 ч после контакта с тест-вирусом ВК-1 в дозе, вызывающей 100%-е поражение клеток. В качестве контроля использовали клетки, не обработанные препаратом.

Для определения профилактической активности препарат вносили в монослой используемой культуры клеток КСТ за 1 ч до внесения тест-вируса ВК-1 в той же дозе, что при определении лечебной активности препарата. В качестве контроля использовали клетки, не обработанные препаратом.

Для определения вирулицидной активности препарат вносили в монослой используемой культуры клеток КСТ одновременно с тест-вирусом ВК-1. В качестве контроля использовали клетки, зараженные только тест-вирусом.

Оценку противовирусной активности препарата Виталанг-2 в отношении вируса ВД-БС КРС проводили по степени ингибирования размножения (редукции) тест-вируса. Для расчета вирусной редукции использовали формулу: $R =$

$= (\lg_{10} A_0) - (\lg_{10} A_n)$, где A_0 – титр вируса/мл в исходном образце, A_n – титр вируса/мл в образце после обработки.

Препаратом, обладающим выраженным анти-вирусным эффектом, считали соединение, подавляющее размножение вируса в культуре клеток на $1,7\text{--}2,0 \lg_{10}$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Использованный в работе препарат Виталанг-1 (чистая гидрофильная высокополимерная дрожжевая РНК) с теоретической весовой экстинкцией 20,0 $OE_{260}/\text{мг}$ хорошо растворяется в воде (30 мг препарата растворяется в 1 мл воды при комнатной температуре в течение нескольких секунд).

Препарат Виталанг-2 (амфифильный комплекс высокополимерной дрожжевой РНК с олеиновой кислотой) с весовой экстинкцией 17,8 $E_{260}/\text{мг}$ растворяется в воде удовлетворительно (30 мг препарата растворяется в 1 мл воды при комнатной температуре только через 30–60 мин при периодическом встряхивании), водный раствор мылкий, нерастворенные крупинки скользкие.

Содержание олеиновой кислоты в препарате Виталанг-2, рассчитанное по весовой экстинкции и определенное по обесцвечиванию бромной воды, составило 11,0 и 10,8 % соответственно.

При определении способности препаратов Виталанг-1 и Виталанг-2 проникать через биологические мембраны на модели сочных мешочков спелой пульпы плода медового помело результаты первого измерения оптической плотности составили 26,4 и 22,9 $OE_{260}/\text{мл}$ соответственно, т.е. клетки поглотили Виталанг-2 в 4,7 раза больше, чем Виталанг-1 ($(27,3 - 26,4)/(27,1 - 22,9)$). Оптическая плотность разведенных в 50 раз растворов суспензий сочных мешочков при втором измерении составила для Виталанга-1 0,065 $OE_{260}/\text{мл}$, для Виталанга-2 – 0,318 $OE_{260}/\text{мл}$. Это означает, что Виталанг-2 проникает через биологические мембраны минимум в 4,9 раза эффективнее Виталанга-1 (0,318/0,065).

Результаты определения содержания IFN- γ в сыворотке крови мышей в разные сроки после введения им Виталанга-2 в дозе $1,0 \pm 0,1$ мг/кг и Ридостина в дозе $0,070 \pm 0,007$ мг/кг представлены в табл. 2, из которой видно, что разброс значений от средней величины как для Виталанга-2, так и для Ридостина весьма значительный. Поэтому с определенной долей вероятности можно констатировать только то, что Виталанг-2 в терапевтической дозе 1 мг/кг стимулирует продукцию IFN- γ , сравнимую с таковой для Ридостина.

Таблица 2

Изменение содержания IFN-γ в сыворотке крови мышей после внутримышечного введения Ридостина или Виталанг-2

Время, прошедшее после введения индуктора IFN-γ, ч	Содержание IFN-γ, пг/мл	
	Ридостин (n = 5)	Виталанг-2 (n = 5)
3	348 ± 194	599 ± 280
6	273 ± 148	67 ± 49
9	920 ± 420	252 ± 145
12	618 ± 289	592 ± 276
24	330 ± 195	182 ± 117
48	773 ± 346	1030 ± 415

Таблица 3

Определение уровня редукции вируса ВД-БС КРС после действия препарата Виталанг-2

Наименование противовирусного действия	Титр вируса в образце		Уровень редукции, R
	исходно (lg10A0)	после обработки препаратом (lg10An)	
Профилактическое	5,08	4,42	0,66
Вирулицидное	5,67	4,33	1,34
Лечебное	5,34	3,37	1,97

Содержание IFN-γ в сыворотке крови мышей через 9 ч после введения Виталанг-2 в дозах 1, 5 и 10 мг/кг составило соответственно 252 ± 145, 1252 ± 376 и 1430 ± 286 пг/мл (в контроле 71 ± 46 пг/мл). Видно, что Виталанг-2 на сроке 9 ч после введения классически (кривая с выходом на плато в точке 5 мг/кг) дозозависимо стимулирует продукцию IFN-γ.

В результате проведенных нами исследований было установлено, что все три тестируемые в настоящей работе серии препарата Виталанг-2, полученного по методу [9], являются стерильными и могут быть использованы для проведения дальнейших исследований в условиях *in vitro* без дополнительной ультрафильтрации.

Концентрация вирусной суспензии штамма ВК-1 вируса ВД-БС КРС составила $6,5 \pm 0,012 \lg_{10} \text{ТЦД}_{50/\text{мл}}$.

Все три тестируемые нами серии препарата Виталанг-2 не отличались друг от друга по токсичности для перевиваемой культуры клеток КСТ. Максимальная нетоксичная концентрация препарата составила 20 мг/см³, максимальная переносимая концентрация – 5 мг/см³.

Результаты определения лечебной, профилактической и вирулицидной активности препарата Виталанг-2 представлены в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Виталанг-2 в максимально переносимой дозе оказывает лечебное действие на вирус

ВД-БС КРС. Уровень редукции вируса составил $1,97 \lg_{10} \text{ТЦД}_{50/\text{см}^3}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые экспериментально показано, что мылкая амфифильная одноцепочечная высокополимерная РНК *Saccharomyces cerevisiae*, содержащая короткие двуспиральные участки, содержит в своем составе олеиновую кислоту, легко проникает через биологические мембраны и дозозависимо индуцирует в организме животных биосинтез IFN-γ. Именно этими свойствами обусловлена, вероятно, ее высокая противовирусная активность в отношении вируса ВД-БС КРС и потенциальная эффективность в отношении гепатита С человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (ГК № 16.512.11.2018 от 11.02.2011).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Страсбург, 1986.
2. Еришов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998. 147–151.
3. Интерферон-2011: Сб. науч. статей / Ред. Ф.И. Еришов, А.И. Наровлянский. М., 2012. 512 с.

4. Медицинская вирусология: Руководство / Ред. Д.К. Львов. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 656 с.
5. Пат. 2306936 РФ. Липосомальный индуктор интерферона / В.В. Золин, А.А. Колокольников, С.Н. Таргонский и др.; опубл. 10.08.2005.
6. Пат. 2392328 РФ. Способ получения высокополимерной РНК из дрожжей / Т.В. Ямковская, С.Н. Загребельный, Л.Е. Панин, В.И. Ямковской; опубл. 20.06.2010.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. Р.У. Хабриев. М.: Медицина, 2005.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Ред. А.Н. Миронов. М.: Медицина, 2005.
9. Ямковская Т.В., Ямковой В.И., Панин Л.Е. Выделение и анализ биологической активности высокополимерной РНК из пекарских дрожжей // Бюл. СО РАМН. 2012. (6). 60–68.
10. Buckwold V.E., Beer B.E., Donis R.O. Bovine viral diarrhea virus as a surrogate model of hepatitis C virus for the evaluation of antiviral agents // Antiviral Res. 2003. 60. (1). 1–15.

EASILY PASS THROUGH BIOLOGICAL MEMBRANES SOAPY AMPHIPHILIC INDUCER OF INTERFERON γ – THE PROMISING DRUG FOR TREATMENT OF HUMAN HEPATITIS C

Tat'yana Vital'yevna YAMKOVAYA¹, Tat'yana Ivanovna GLOTOVA²,
Ol'ga Petrovna KOLESNIKOVA³, Ol'ga Vladimirovna SEMENOVA²,
Elena Davidovna GAVRILOVA³, Elena Vladimirovna GOIMAN³,
Vitaliy Ivanovich YAMKOVY⁴, Lev Evgen'yevich PANIN⁴

¹LLC «Vitalang»

630055, Novosibirsk, Rubinovaya str., 4

²Institute of Experimental Veterinary of Siberia and the Far East, Russian Academy of Agricultural Sciences
630501, Novosibirsk region, Working village Krasnoobsk, p / 8

³Institute of Clinical Immunology of SB RAMS

630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya str., 14

⁴Institute for Biochemistry of SB RAMS

630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

The interferon inducing activity of a soapy amphiphilic complex of a high-polymeric single-stranded RNA from *Saccharomyces cerevisiae*, containing short double-stranded regions with oleic acid has been studied (the Vitalang-2 drug). It was discovered that the complex is capable of crossing the biological membranes and it induces biosynthesis of IFN- γ in the animal models in a dose-dependent manner. The antiviral activity of the Vitalang-2 against human hepatitis C on the model of bovine viral diarrhea-mucosal disease in cattle (BVD-MD) is investigated. It was found that the maximum tolerated drug in a dose of 5 mg/cm³ has a profound inhibitory effect on BVD-MD virus, in cultured coronary calf cell lines; virus reduction rate was 1.97 lg10TTsD50/cm³. Therefore the study demonstrated that Vitalang-2 has antiviral activity against a BVD-MD virus in cattle, and thus it can be expected that this drug will be effective against hepatitis C in human patients.

Key words: yeast, oleic acid, high-polymeric RNA, interferon- γ , interferon inducing activity of RNA, virus diarrhea-mucosal disease, hepatitis C.

Yamkovaya T.V. – candidate of biological sciences, director, e-mail: yam_tv@mail.ru

Glотова Т.И. – doctor of biological sciences, professor, e-mail: t-glотова@mail.ru

Kolesnikova O.P. – doctor of medical sciences, head of the laboratory of experimental immunotherapy,
e-mail: iscreen2001@mail.ru

Semenova O.V. – candidate of biological sciences, director, e-mail: k-olga-83@mail.ru

Gavrilova E.D. – candidate of biological sciences, e-mail: edav.gavr@mail.ru

Goiman E.V. – candidate of biological sciences, e-mail: l.goiman@mail.ru

Yamkovoy V.I. – doctor of biological sciences, professor of the chair for chemistry, e-mail: vitalang2@mail.ru

Panin L.E. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, e-mail: ibch@soramn.ru

КЛАПАНЫ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПОСТКАПИЛЛЯРОВ В ФИЛООНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

Валерий Михайлович ПЕТРЕНКО

ООО ОЛМЕ (Реабилитация обездвиженных больных)
194021, г. Санкт-Петербург, ул. Карбышева, 6-2-65

Морфогенез первых лимфатических клапанов на разных этапах онтогенеза человека и млекопитающих животных начинается с локальной деформации эндотелиального пласта (образование окружной складки) и сгущения клеточных элементов рыхлой соединительной ткани в основании клапана. Ее быстро истончающаяся пластинка (почти) без клеточных элементов вытягивается вслед за эндотелием удлиняющейся клапанной створки. Пластинка находится между двумя слоями эндотелия и различима при больших увеличениях, главным образом или даже исключительно при электронной микроскопии.

Ключевые слова: лимфатический посткапилляр, клапан, эндотелий, соединительная ткань.

Недолгая история исследований лимфатических посткапилляров (ЛПК) как самостоятельного звена лимфатического русла и современное состояние этого вопроса подробно описаны в литературе [1–3, 5–8, 12]. В 1952 г. Д.А. Жданов [4] отмечал: «Принято определять переход лимфатических капилляров (ЛК) в отводящие лимфатические сосуды (ЛС) появлением клапанов». Интраорганные отводящие ЛС, анастомозируя друг с другом, образуют широкопетлистые сплетения с различной формой петель. В этих сплетениях обычно можно видеть более крупные ЛС, которые по более или менее прямым путям, постепенно увеличиваясь в калибре, направляются к местам выхода из органа и продолжают принимать лимфу из ЛК. Крупные внутриорганные ЛС нередко идут вместе с кровеносными сосудами. В 1964 г. L. Pflieger [2] выделила в лимфатическом русле кожи посткапиллярные ЛС. Они имеют большую емкость, чем типичные ЛС, их стенка содержит соединительную ткань и гладкие миоциты, но не разделена на типичные слои. В 1969 г. В.В. Куприянов [6] выделил лимфатический посткапилляр (ЛПК), который отличается от ЛК только наличием клапана. Позднее он [7] более подробно описал морфогенез первых лимфатических клапанов. На протяжении ЛК появляются первые клапаны без створок в виде складки стенки, которая образуется путем инвагинации дистального отрезка ЛК в проксимальный отрезок ЛК. Затем появляются створки клапана, причем каждая из них состоит из двух слоев эндотелия. Наконец, между слоями эндотелия внедряются волокнистые элементы и даже клетки соединительной

ткани. В.А. Шахламов и А.П. Цамерян показали створку клапана в ЛПК кишечной ворсинки при сохранении ультраструктуры ЛК [15]. Согласно Л.В. Чернышенко [14], в ЛПК находятся клапаны-шлюзы; типичные полулунные клапаны появляются в ЛС. По данным В.В. Куприянова [8], первый лимфатический клапан появляется в области перехода кровеносного посткапилляра в венулу. Створки клапанов ЛПК представляют собой почти «чистую» дубликатуру эндотелиальной выстилки с минимальным содержанием соединительной ткани. В толще клапанов ЛС наряду с фибриллярными элементами присутствуют клеточные формы. По мнению Ю.Е. Выренкова [3], ЛПК проходят около посткапиллярных венул. Соединительная ткань и гладкие миоциты, не образующие сплошной мышечный слой, появляются в стенках первичных ЛС.

В эволюции ЛС появляются у рыб. Створка их примитивных клапанов образована эндотелиоцитом с множественными ветвями, перекрывающими просвет ЛС. У рептилий в стенках ЛС появляются миоциты, створки клапанов имеют гроздевидное строение [10].

В.В. Куприянов [6] внес важное уточнение в описание строения лимфатического русла: при его импрегнации азотнокислым серебром в сети ЛК местами обнаруживаются клапаны, которые на инъецированных препаратах могут быть неразличимы – это ЛПК. Считаю [12], что такое замечание В.В. Куприянова весьма справедливо для классических исследований, проводившихся, в частности, при использовании синей массы Герота. Однако ее разбавление в несколько раз дает

иные результаты: в синий цвет окрашиваются контуры ЛК, ЛПК и ЛС, а также клапаны, т. е. места задержки массы. И тогда удается видеть клапаны в сетях ЛК. Иначе говоря, ЛПК I порядка могут входить в состав петель сети ЛК. Такие ЛПК редко сопровождают вены, что характерно для более крупных и прямых ЛПК с более плотными стенками, включающими соединительнотканную оболочку. Кстати, принцип разбавления (суспензии оранжевого кадмия) лежит в основе методики индикации, предложенной в 1956 г. А.А. Сушко для изучения слепых отростков ЛК и лимфатических клапанов [14].

В 2007 г. (через год после смерти академика В.В. Куприянова) на страницах журнала «Морфология» была опубликована дискуссионная статья А.И. Шведаченко и В.Я. Бочарова [16]. В статье отрицается существование ЛПК по В.В. Куприянову на основании его раннего описания первых клапанов в виде выпячивания эндотелиальных клеток в сосудистый просвет – в состав клапана должна входить соединительная ткань. В 2010 г. А.И. Шведаченко уже с тремя соавторами опубликовал дискуссионную статью «Спорные вопросы о лимфатическом посткапилляре» в журнале «Морфологические ведомости» [17]. В обеих статьях отсутствуют какие-либо иллюстрации в поддержку абстрактных рассуждений авторов, которые заявили [17]: «Эндотелиальная складка без соединительнотканного компонента может изменять свое положение в просвете капилляра как в сторону тока лимфы, так и в противоположном направлении в зависимости от изменения давления лимфы на одну или другую поверхность складки... Наша позиция основывается на строении стенки клапана как такового, исходя из конструкции его в ЛС и венозных сосудах. Позиция сторонников ЛПК заключается в том, что складка капилляра – это клапан и никаких возражений. Поэтому необходима аргументация такой позиции по этому вопросу, тогда у нас не будет никаких возражений».

Критики, видимо, не представляют сосудистый клапан в объеме и механику его функционирования. Полулунные заслонки сосудистого клапана, например – аорты, к стенке сосуда прикрепляются не одним краем каждая, как на срезе, а двумя-тремя (V- или U-образный клапанный валик – зигзагообразная линия фиксации клапана по периметру сосуда), оставляя между одинарными свободными краями (на срезе – верхушки створок) и местами их слияния на концах (комиссуральные точки) клапанную щель. Эти проксимально изогнутые окружные складки сосудистой стенки ограничивают около нее воронкообразные клапанные синусы. Под давлением обратного

лимфотока синусы расширяются, полулунные заслонки клапана расправляются и сближаются, а клапанная щель закрывается. Прямой лимфоток давит на выпуклую дистальную сторону заслонки, обратную проксимальным карманам, которые спадаются с раскрытием клапанной щели [11]. Почему-то критики не упомянули: 1) ни в 2007 г., ни в 2010 г. статью В.В. Куприянова 1989 г. [8], которая, в отличие от монографий [6, 7], содержит информативную электронограмму клапана ЛПК, новые сведения о его строении, в том числе о соединительнотканном компоненте створок; 2) в 2010 г. статью Ю.Е. Выренкова с соавторами [3], в которой есть ссылка на статью [8] и приведены микрофотографии и электроннограммы ЛПК. И список подобных работ можно продолжить.

В Международной гистологической терминологии [9] отдельной позицией выделен ЛС фиброзного типа (или собирательный ЛС), в котором различают сосудистый эндотелий и волокнистый слой. В старой анатомии [4] такой ЛС называли отводящим. По сути – это ЛПК. В отличие от ЛК, в стенке ЛПК определяются прерывистая, местами истонченная базальная мембрана и едва различимый слой соединительной ткани [15].

В настоящем обзоре с целью рассмотрения тканевых основ морфогенеза первых лимфатических клапанов проанализированы литературные и собственные данные, полученные при изучении окрашенных тотальных препаратов, тонких и ультратонких срезов ЛПК у человека и млекопитающих животных в условиях возрастной нормы.

Свои исследования лимфатической системы я начал с начальных этапов ее формирования [10]. Первичные ЛС брыжейки тонкой кишки и грудной проток проходят 3 стадии развития в пренатальном онтогенезе человека – ЛК, ЛПК и ЛС (мышечного типа). В конце восьмой недели эмбриогенеза появляются собственные клапаны грудного протока – в его начале, над поперечной цистермой (рис. 1) и в его краниальной грудной части, между пищеводом и аортой. Стенка эмбрионального грудного протока представлена тонким эндотелием. На его протяжении обнаруживаются немногие клетки соединительной ткани, причем распределенные на срезе неравномерно по периметру протока. Уместно здесь напомнить мнение В.В. Куприянова о строении стенки ЛПК: «...как меняется стенка ЛК, после того как он миновал первый клапан и, согласно традиционным воззрениям, превратился в ЛС? На этот вопрос мы можем ответить так: поскольку он превратился не в ЛС, а в ЛПК, никаких видимых изменений в его стенке не появилось... Здесь встречаются такие же ядра эндотелиальных клеток, распределенные

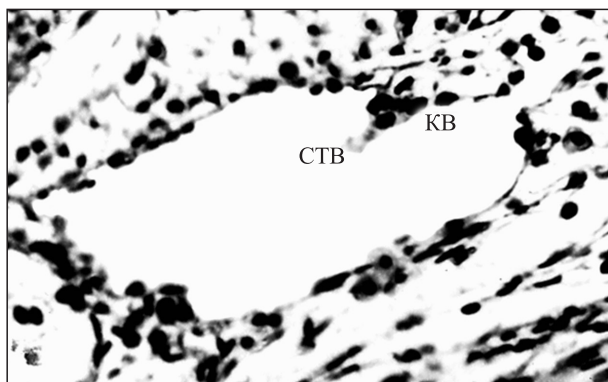


Рис. 1. Грудной проток эмбриона человека длиной 28 мм (8 недель), поперечный срез: СТВ – створка клапана; КВ – клапанный валик. Гематоксилин и эозин. Ув. 500

с равномерной плотностью, такая же вероятность наслоения ядер соединительнотканых клеток, окружающих ЛК и ЛС. Следовательно, с возникновением клапана никаких принципиально новых структурных изменений в стенке ЛК не происходит... Однако по мере удаления от начала стенка ЛС становится более плотной за счет нарастания соединительнотканного слоя поверх эндотелия. Происходит выделение двух оболочек: внутренней – интимы, представленной по существу только эндотелием, и наружной – адвентиции. Клапан в таком ЛС отличается новыми качествами: он оказывается образованным из разросшейся интимы, собранной в складки. Затем в стенке ЛС появляются мышечные элементы, расположенные продольно или косо и не образующие сплошного мышечного слоя» [7].

Я обнаружил, что гистогенез стенок грудного протока и брыжеечных ЛС в эмбриогенезе человека происходит именно по этой схеме, но с некоторыми существенными уточнениями. Сначала вокруг эндотелиальной трубки формируется тонкая первичная адвентиция с рыхлой сетью тонких ретикулярных волокон. Затем первичная адвентиция разделяется на два слоя разной жесткости – очень тонкий субэндотелиальный слой примерно такого же строения и все более широкая и плотная наружная оболочка, в которой сгущается сеть утолщающихся ретикулярных волокон, дифференцируются первые фуксинофильные коллагеновые волокна. На границе между слоями появляются первые гладкие миоциты (в грудном протоке у плодов конца 3-го – начала 4-го месяца). Механику этих процессов я объяснил так. Диффузионные токи лимфы «размывают» субэндотелиальный слой соединительной ткани ЛС, нарушают межмолекулярные связи (расклинивающий эффект Ребиндера) и тормозят фибриллогенез. Неслучайно соединительноткан-

ная пластинка очень тонкая и рыхлая в створках клапана. Но в толще стенки ЛС диффузия быстро угасает (закон Фика) – поэтому дифференцируется и быстро утолщается наружная оболочка. Боковое давление лимфотока вызывает сдвиговую деформацию стенки ЛС с адвентициальной оболочкой: тонкая и рыхлая интима, к тому же первая принимающая на себя лимфатические удары, растягивается быстрее и сильнее, чем толстая и плотная адвентиция. Это индуцирует преобразование пограничных фибробластов в миоциты. Они ограничивают сдвиговую деформацию стенок ЛС. Клапаны – это остатки локального перерастяжения стенок ЛС под ударами колеблющегося лимфотока [11].

Очень рыхлая соединительная ткань окружает грудной проток уже в конце второго месяца эмбриогенеза человека. На тонком срезе эта ткань не содержит оформленную сеть ретикулярных волокон, только разрозненные тонкие волокна. Не выявляется какая-либо закономерность и в распределении клеток в периадвентиции эмбрионального грудного протока с эндотелиальными стенками. Однако в основании его первых клапанов с очень короткими створками в виде окружных эндотелиальных складок определяются скопления округлых и овальных ядер соединительнотканых клеток. Быть может, такова их реакция на перегрузки при лимфодинамических ударах. В дальнейшем створки клапанов в грудном протоке и брыжеечных ЛС удлиняются, но соединительнотканная пластинка между ними быстро истончается и практически не различима на гистологических срезах. Вероятно, эта пластинка содержит исключительно или главным образом тонкие ретикулярные волокна и основное вещество очень рыхлой соединительной ткани, причем в небольшом количестве. В расширяющемся клапанном валике наблюдается обратная гистологическая картина. Это можно объяснить фиксированностью пристеночной части клапана, которая адаптируется к перегрузкам путем утолщения и уплотнения. Тонкая и гибкая створка клапана поглощает большую часть энергии лимфодинамического удара путем смещения в разной форме.

Позднее я изучил строение микроЛС в дефинитивном состоянии [11–13]. Первоначально я исследовал строение и топографию ЛПК на тотальных препаратах лимфатического русла, инъецированного разбавленной голубой массой Герота, и на тотальных препаратах брыжеек и серозных оболочек, импрегнированных азотно-кислым серебром. Первые клапаны (и ЛПК I порядка) действительно определяются в сетях ЛК. Из сети ЛК выходит ЛПК I–II порядка на уровне собирающих венул, рядом с ними или само-

стоятельно. Соединительнотканые клетки дублируют эндотелиальный слой в стенке ЛПК, гладкие миоциты отсутствуют. Стенка ЛПК настолько тонкая, что на тотальном препарате удастся проследить эндотелиальный контур ЛПК. Это невозможно сделать в стенке ЛС. Резкий переход в строении, плотности стенок ЛК, ЛПК и ЛС не обнаружен. Однако разница между ними ясно видна при сопоставлении коллектора с его притоком, звеном лимфатического русла более низкого порядка. ЛС имеют разное строение в разных оболочках тонкой кишки быка. В субсерозном слое ЛС имеют наиболее толстую стенку, хорошо выраженную среднюю оболочку в виде сплошного мышечного слоя с (косо)поперечной ориентацией миоцитов, который может быть дополнен непостоянным, более рыхлым слоем миоцитов с более полой ориентацией. ЛС с наиболее тонкой стенкой и очень рыхлым мышечным слоем определяются в подслизистом слое, в котором лучше всего наблюдать переход ЛПК в ЛС. На тотальных препаратах ЛПК из стенки и брыжейки тонкой кишки быка и собаки, окрашенных галлоцианином по Эйнарсону, мне удалось проследить, как в стенках ЛПК постепенно появляются и сгущаются клеточные элементы соединительной ткани. Электронная микроскопия позволила убедиться, что эндотелий ЛПК приобретает тонкую прерывистую базальную мембрану. Клапаны ЛПК, особенно I порядка, очень тонкие, едва различимые сквозь тонкую стенку ЛПК, имеют вид небольшого сгущения клеток (рис. 2). Гораздо лучше первые лимфатические клапаны видны на тотальных препаратах ЛПК, импрегнированных нитратом серебра [11, 12]. Вокруг клапана ЛС I порядка, в его основании и на протяжении мышечной манжетки находятся единичные в поле зрения мелкие миоциты. Такие же результаты получены при изучении лимфатического русла задней конечности крысы. Окрашенные тотальные препараты в гораздо большей мере, чем электронограммы и даже гистологические срезы, позволяют показать, как постепенно изменяются плотность и строение стенок (не говоря уже о форме) лимфатического русла на его протяжении от ЛК к ЛС мышечного типа [12]. По сравнению с ЛК и ЛПК, число ядер эндотелиоцитов в стенках ЛС увеличивается в 2–2,5 раза [3]. В такой же последовательности происходит развитие стенок грудного протока и других ЛС в



Рис. 2. Лимфатический посткапилляр из брыжейки тонкой кишки собаки и его клапаны (1–3). Тотальный препарат. Галлоцианин. Ув. 300

эмбриогенезе человека, одной из его стадий является ЛПК. В дефинитивном состоянии разные звенья лимфатического русла (разных этапов лимфооттока из органов) воспроизводят этапы развития лимфатических клапанов в онтогенезе человека в такой же последовательности. Однако достоверность результатов исследования микроскопического строения стенок лимфатического русла на его окрашенных тотальных препаратах, как и детализированность этой информации, явно меньше, чем в случае гистологических срезов и электронограмм.

Единственная полноценная электронограмма клапана ЛПК, которую видел я, представлена в статье В.В. Куприянова с соавторами [8]: ЛПК из брыжейки кролика, сомкнутые створки клапана, в просвет выбухают ядра эндотелиоцитов. Его строение напоминает конструкцию стенки эмбрионального грудного протока у человека, описанную выше: отсутствует четко выраженная адвентиция, но ясно выражен соединительнотканый валик в основании клапана, пластинка соединительной ткани быстро истончается между двумя «слипающимися» слоями эндотелия в створке клапана.

Я изучил серийные гистологические срезы брыжейки тонкой кишки собаки, проведенные в плоскости растянутой брыжейки и окрашенные пикрофуксином по Ван Гизон [13]. ЛПК I порядка входят в состав сети ЛК или служат продолжением одиночных ЛК на уровне посткапиллярной вены, около или сбоку от нее. ЛПК идут от метаболических блоков (прекапилляр – капилляры – посткапиллярная вена) к контурным пучкам микрорайона микроциркуляторного русла. В состав пучков входят ЛС I порядка, магистральные артериола и вена(ы). ЛПК I порядка (надблоковые, сетевые или метаболические) переходят в ЛПК II порядка (надсетевые или транспортные). Они залегают вдоль собирательной вены, в одном пучке с терминальной артериолой (рис. 3) или без нее. В конечном счете ЛПК переходят в ЛС I порядка с немногими гладкими миоцитами в его стенках, не формирующими сплошной слой. Надсетевой ЛПК начинается на уровне прекапиллярной артериолы и начала собирательной вены, может лежать на всем или части своего протяжения рядом с собирательной веной и терминальной артериолой или пересекать их пучок по своему ходу или по направлению. Стенка даже ЛПК II порядка очень тонкая, особенно в его начале, вблизи от метаболических блоков: адвентициальную оболочку обнаружить на срезе едва удастся (прослеживаются ядра редких соединительнотканых клеток), ядра эндотелиоцитов располагаются на значительном удалении друг от друга, клетки соединяются очень

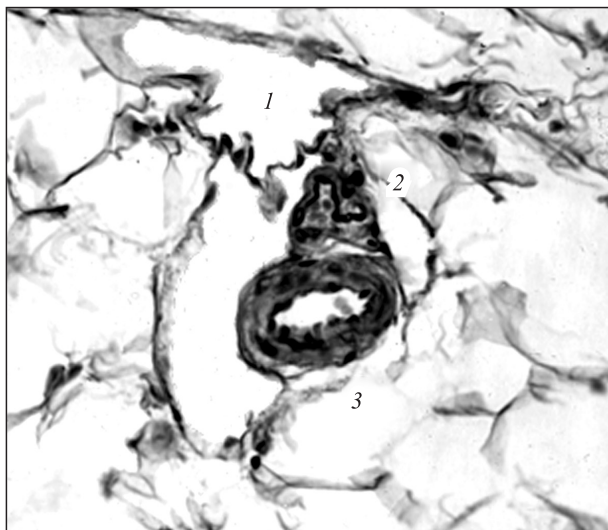


Рис. 3. Сосуды в брыжейке тонкой кишки собаки, срез: 1 – клапан лимфатического посткапилляра; 2–3 – артериолы. Пикрофуксин. Ув. 500

тонкими цитоплазматическими отростками. По мере приближения к контурному пучку микро-района микроциркуляторного русла стенка ЛПК утолщается, ядра клеток размещаются плотнее. Очень тонкие створки клапана в ЛПК имеют чаще не ровные, как в ЛС, а извитые контуры, порой – вид гроздевидных разрастаний эндотелия, как это описывают в ЛС рептилий [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфогенез первых лимфатических клапанов (ЛПК) на разных этапах онтогенеза человека и млекопитающих животных начинается с локальной деформации эндотелиального пласта (образование его окружной складки) и сгущения клеточных элементов рыхлой соединительной ткани в основании клапана. Ее быстро истончающаяся пластинка (почти) без клеточных элементов вытягивается вслед за эндотелием на свободном крае удлиняющейся клапанной створки. Эта пластинка находится между двумя слоями эндотелия и различима при больших увеличениях, главным образом или исключительно при электронной микроскопии [8]. Соединительная ткань и гладкие миоциты появляются в стенках лимфатического русла, в том числе в клапанных заслонках, на протяжении русла (и онтогенеза) адекватно росту лимфатического давления, увеличивая резистентность, но не исключая выворачивание заслонок клапана под давлением обратного лимфотока – это функция конфигурации клапана, включая линию фиксации к сосудистой стенке [11].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Банин В.В. Лимфатические микрососуды и механизм образования лимфы // Морфология. 2010. 137. (4). 26.
2. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. и др. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск, 1990. 243 с.
3. Выренков Ю.Е., Калашикова Н.А., Харитонов А.Ю. Особенности строения лимфатического посткапилляра // Вестник лимфологии. 2008. (1). 17–22.
4. Жданов Д.А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Л., 1952. 336 с.
5. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск, 2012. 1104 с.
6. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции (под световым и электронным микроскопом). Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1969. 260 с.
7. Куприянов В.В., Бородин Ю.И., Караганов Я.Л., Выренков Ю.Е. Микролимфология. М., 1983. 288 с.
8. Куприянов В.В., Банин В.В., Король А.П. Структура и функция лимфатических посткапилляров (механизм сопряжения процессов интерстициального транспорта и лимфатической резорбции) // Арх. анатомии. 1989. 96. (6). 31–49.
9. Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / Ред. В.В. Банин, В.Л. Быков. М., 2009. 272 с.
10. Петренко В.М. Эволюция и онтогенез лимфатической системы. 2-е изд. СПб., 2003. 336 с.
11. Петренко В.М. Функциональная морфология лимфатических сосудов. СПб., 2008. 400 с.
12. Петренко В.М. О лимфатическом посткапилляре и его клапанах // Актуальные проблемы современной морфологии. СПб., 2008. 107–115.
13. Петренко В.М. Топография лимфатических посткапилляров // Успехи соврем. естествознания. 2011. (5). 67–69.
14. Чернышенко Л.В., Котляров В.С., Кузьменко В.Н. Морфология лимфомикроциркуляторного русла. Киев, 1985. 152 с.
15. Шахламов В.А., Цамерян А.П. Очерки по ультраструктурной организации сосудов лимфатической системы. Новосибирск, 1982. 120 с.
16. Шведавиченко А.И., Бочаров В.Я. О лимфатическом посткапилляре // Морфология. 2007. 131. (2). 81–83.
17. Шведавиченко А.И., Бочаров В.Я., Чава С.В., Русских Т.Л. Спорные вопросы о лимфатическом посткапилляре // Морфологич. ведомости. 2010. (2). 105–107.

VALVES IN LYMPHATIC POSTCAPILLARIES UPON THE PHYLOONTOGENETIC ASPECT

Valeriy Mihaylovich PETRENKO

*Centre for Rehabilitation of Motionless Patients,
194021, St.-Petersburg, Karbyshev str., 6-2-65*

The morphogenesis of first lymphatic valves in different stages of human and mammal's ontogenesis begins from local deformation of endothelial layer (formation of circular fold) and condensation of cellular elements of loose connective tissue in the base of valve. Its quickly thinning plate (almost) without cellular elements stretches after endothelium of elongating valvar cusp. The plate is situated between two layers of endothelium and distinguished at large magnification, mainly or even exclusively under electron microscopy.

Key words: lymphatic postcapillary, valve, endothelium, connective tissue.

Petrenko V.M. – doctor medical sciences, professor; e-mail: deptanatomy@hotmail.com

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ РАЗЛИЧНЫХ ЛИНИЙ МЫШЕЙ ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ

Светлана Михайловна МИРОШНИЧЕНКО¹, Галина Андреевна КОВАЛЕНКО¹,
Галина Сергеевна РУССКИХ¹, Ольга Николаевна ПОТЕРЯЕВА^{1,2},
Лев Евгеньевич ПАНИН¹

¹ ФГБУ НИИ биохимии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

С целью выявления генетически детерминированных морфологических и функциональных особенностей перитонеальных макрофагов мышей линии A/Sn и Balb/c, в разной степени предрасположенных к онкопатологии и различающихся по чувствительности к *Mycobacterium tuberculosis*, выполнен сравнительный анализ изменения хемотаксиса, адгезии и реорганизации актинового цитоскелета по F-актину, а также активности матриксных металлопротеаз-2,7 (ММП) макрофагов этих линий с показателями условно нормальных макрофагов белых беспородных мышей в ответ на асептическое воспаление. Отмечено уменьшение хемотаксиса макрофагов мышей линии A/Sn и Balb/c соответственно в 3 и 1,6 раза по сравнению с клетками белых беспородных мышей. Адгезия макрофагов мышей линии A/Sn к субстрату в 1,6 раза меньше, чем клеток животных двух других видов. При культивировании макрофагов мышей всех линий в течение 7 суток в них повышается активность ММП, и динамика роста величины данного показателя коррелирует с морфологическими характеристиками клеток (адгезия, распластывание, образование монослоя и контактное ингибирование). Исходная активность ММП макрофагов снижена у мышей линии A/Sn и повышена у мышей линии Balb/c по сравнению с активностью фермента макрофагов белых беспородных мышей.

Ключевые слова: асептическое воспаление, макрофаги, хемотаксис, адгезия, активность матриксных металлопротеиназ, F-актин.

Важным этапом в иммунном ответе организма является миграция моноцитов/макрофагов в очаг повреждения. Неправильная регуляция миграции является причиной многих патологических состояний, включая злокачественные новообразования [7]. Динамические перестройки актинового цитоскелета клеток сопровождают процессы миграции, адгезии, фагоцитоза, экспрессии генов [11, 12]. Для быстрого реагирования на миграционный сигнал макрофаги экспрессируют специфический набор белков цитоскелета и адгезии, образуют короткоживущие точечные контакты с субстратом, фокальные комплексы, подосомы [10]. Трансмиграция клеток в воспалительный

очаг организма идет через эндотелиальные стенки, базальные мембраны и требует регулируемого протеолиза внеклеточного матрикса системой матриксных металлопротеаз (ММП).

Линейные животные часто имеют генетически закрепленные особенности иммунного реагирования, развивая преимущественно гуморальный или клеточный ответ на антиген. Мыши линий A/Sn и Balb/c относятся к иммуносупрессивным типам [2]. Первые характеризуются высокой частотой спонтанных новообразований, но устойчивы к *Mycobacterium tuberculosis* [3, 6]. Линию мышей Balb/c традиционно считают не раковой и часто используют в долгосрочных ис-

Мирошниченко С.М. – научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, e-mail: svmiro@yandex.ru

Коваленко Г.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий, e-mail: ibch@soramn.ru

Русских Г.С. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: Russkich_@soramn.ru

Потеряева О.Н. – д.м.н., проф. кафедры медицинской химии, e-mail: Olga_Poteryaeva@mail.ru

Панин Л.Е. – академик РАМН, директор

следованиях, однако спонтанные опухоли развиваются у них в 20–30 % случаев, животные чувствительны к различным штаммам микобактерий [8]. Белые беспородные мыши (б/б) не имеют генетически закрепленных дефектов и считаются условно здоровыми. В возрасте двух месяцев животные всех трех видов еще не проявляют патологических изменений. Исследования макрофагов на этом этапе помогают увидеть генетически детерминированные дефекты клеток и понять причины, способствующие возникновению тех или иных отклонений.

Цель исследования – выявить генетически детерминированные морфологические и функциональные особенности перитонеальных макрофагов мышей линии A/Sn и Balb/c, в разной степени предрасположенных к онкопатологии и различающихся по чувствительности к *Mycobacterium tuberculosis*, сравнив хемотаксис, адгезию и реорганизацию актинового цитоскелета по F-актину, а также активность ММП макрофагов животных этих линий с показателями условно нормальных макрофагов белых беспородных мышей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали самцов белых беспородных мышей (контрольная группа) и мышей линии A/Sn и BALB/c в возрасте 2–3 мес. из питомника Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). В трех независимых экспериментах использовали по 4 мыши в каждой группе. Перитонеальные макрофаги получали по стандартной методике. Через 4 суток после введения крахмала животных забивали декапитацией под легким эфирным наркозом [1]. Аликвоты лаважа окрашивали трипановым синим, количество живых и погибших клеток подсчитывали в камере Горяева. Индивидуально от каждой мыши клетки в одинаковом количестве высаживали по 2,4 млн на чашку Петри, после двух часов адгезии инкубационную среду заменяли на свежую и оставляли в CO₂-инкубаторе на 0 ч, 72 ч и 7 суток. В ходе эксперимента для цитохимических исследований в чашки Петри вносили покровные стекла для адгезии клеток. Во все временные точки препараты клеток окрашивали по Романовскому – Гимзе (считали в 10 световых полях микроскопа). Для окраски на F-актин цитоскелета макрофагов стекла фиксировали в 2%-м растворе параформальдегида, окрашивали родамин-фаллоидином 1:100. Сканировали и фотографировали стекла в центре коллективного пользования Института цитологии и генетики СО РАН на микроскопе AxiosKop2plus (Zeiss, Германия).

Суммарную активность ММП-2,7 в гомогенате макрофагов оценивали методом спектрофлуориметрии, используя синтетический субстрат метилкумариламид (MCA, Calbiochem, Германия). Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu, Япония) при длине волны возбуждения 325 нм и эмиссии 393 нм. Активность ферментов выражали в мкмоль MCA/(л×ч) [5].

При проведении статистической обработки результатов определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), результаты представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с использованием t -критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В норме хемотаксис лежит в основе направленного движения клеток, которое обеспечивают белки цитоскелета клетки, адгезионные молекулы и металлопротеазы. После стимуляции крахмалом содержание макрофагов в перитонеальном экссудате мышей линии A/Sn составляло $(0,50 \pm 0,04) \times 10^6/\text{мл}$, BALB/c – $(0,7 \pm 0,44) \times 10^6/\text{мл}$, б/б (контроль) – $(1,6 \pm 0,54) \times 10^6/\text{мл}$. Таким образом, по сравнению с хемотаксисом моноцитов в перитонеальную полость контрольных мышей величина данного показателя животных линии A/Sn снижена в 3 раза ($p < 0,001$), линии BALB/c – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Макрофаги в одинаковом количестве высаживались в чашки Петри для адгезии на покровных стеклах. Перитонеальные макрофаги мышей BALB/c и б/б были полностью адгезированы, в супернатанте присутствовало незначительное количество погибших клеток, окрашиваемых трипановым синим. Адгезированных клеток у животных линии A/Sn было в 1,6 раза меньше, чем у мышей BALB/c и белых беспородных ($p < 0,05$). Супернатант мышей A/Sn содержал конгломераты слипшихся клеток, среди погибших макрофагов были клетки, имевшие вид живых при прижизненной окраске акридиновым оранжевым и окрашиваемых также на F-актин цитоскелета клетки. Это дает основание думать, что у макрофагов мышей A/Sn имеются нарушения в экспрессии молекул адгезии, что могло повлиять как на миграцию, так и на адгезию клеток.

При окраске клеток на F-актин было выявлено, что макрофаги б/б мышей из суспензионного состояния переходят к адгезированному, образуя филоподии и актин-богатые точки контакта с субстратом. Эти клетки слегка поляризованы, распластаны, актин ярко выражен (рис. 1, а). Из-

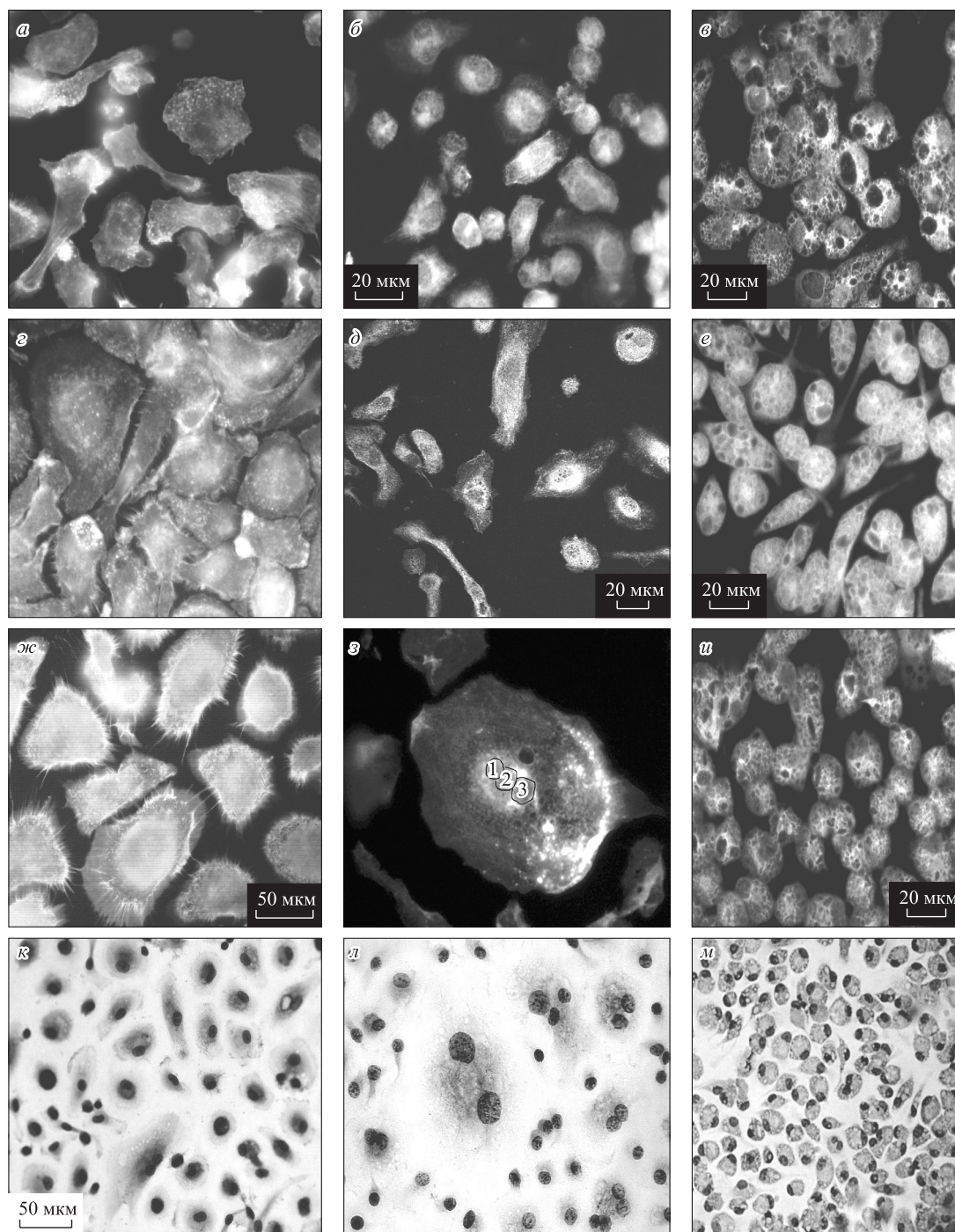


Рис. 1. Перитонеальные макрофаги мышей при культивировании в течение 7 суток. а–и: окраска актиновых структур родамин-фаллоидином, флуоресцентная микроскопия, объектив $\times 100$, увеличение $\times 1000$; к–м: окраска по Романовскому–Гимзе, объектив $\times 40$, увеличение $\times 400$. а – б/б, 0 ч, клетки имеют актин-богатые контакты с субстратом; б – А/Sn, 0 ч, округлые клетки, рыхлая структура актина; в – Balb/c, 0 ч, хорошо адгезированные клетки, актин выражен, вакуолизация цитоплазмы; г – б/б, 72 ч, плотный монослой, выражены контакты с субстратом и межклеточные контакты; д – А/Sn, 72 ч, клетки распластаны, актин-богатые контакты с субстратом; е – Balb/c, 72 ч, разряженный монослой, клетки имеют удлиненную мезенхимную форму, ж – б/б, 7 сут, разряженный монослой, хорошо выраженные межклеточные контакты, филоподии; з – А/Sn, 7 сут, гигантская многоядерная клетка, актин-богатые контакты с субстратом на лидирующем крае; и – Balb/c, 7 сут, более плотный монослой округлых клеток; к – б/б, 7 сут, разряженный монослой, часть клеток имеет пикнотичные ядра; л – А/Sn, 7 сут, плотный монослой клеток разного диаметра, многоядерные клетки, апоптозных клеток нет; м – Balb/c, 7 сут, монослой одинаковых клеток, апоптозных клеток нет

вестно, что клетки образуют филоподии, складки клеточного края, различные выпячивания цитоплазмы для улучшения контакта с субстратом и другими клетками [7]. У мышей линии A/Sn выявлены нарушения в реорганизации актинового цитоскелета на начальных этапах адгезии клеток на субстрат: макрофаги недостаточно распластаны, клетки не проявляют поляризации и просто округлые, структура актина выявляется нечетко (см. рис. 1, б). При этом макрофаги мышей BALB/c быстро распластываются на покровных стеклах (уже через 1 ч они были адгезированы), клетки поляризованы, актин выражен, но отмечена вакуолизация цитоплазмы (см. рис. 1, в).

Миграция клеток сопровождается реорганизацией актинового цитоскелета, взаимодействием с внеклеточным матриксом и его протеолизом. Для осуществления деградации матрикса макрофаги секретируют целый ряд металлопротеаз [13]. Нами показано, что гомогенат макрофагов в точке «0 ч» (сразу после адгезии) обладает высокой активностью ММП, и активность ферментов макрофагов мышей BALB/c в 1,5 раза выше, чем в контроле ($p < 0,05$) (рис. 2) (при этом исходное количество клеток в гомогенате макрофагов BALB/c и б/б было одинаковым). Активность ММП макрофагов мышей A/Sn в 2 раза ниже, чем в контроле ($p < 0,001$) (при этом количество адгезированных клеток было в 1,6 раза меньше). Активность ММП возрастала на 3-и сутки культивирования макрофагов у всех животных: в клетках мышей б/б, BALB/c и A/Sn она увеличивалась на 63, 40 и 60 % соответственно ($p < 0,05$ относительно точки «0 ч»). Активность ММП макрофагов контрольной группы мышей приближалась к таковой у BALB/c (см. рис. 2). На 7-е сутки культивирования прирост активности металлопротеаз замедлился в макрофагах мышей б/б и BALB/c до 15 и 20 % соответственно, но у мышей A/Sn динамика повышения величины показателя сохранялась и составляла 40 % по отношению к предыдущему сроку (см. рис. 2).

Разница в приросте активности ММП коррелировала с морфологией макрофагов. В процессе культивирования клеток идет их адгезия, распластывание клеток, образование монослоя, затем наступает контактное ингибирование роста и старение культуры. Макрофаги б/б мышей демонстрировали именно такое развитие. На 3-и сутки макрофаги контрольной группы были хорошо распластаны и образовывали плотный монослой (см. рис. 1, з), в то же время наблюдали максимальный прирост активности ММП. На 7-е сутки клетки имели меньший размер, лежали отдельно друг от друга (разряженный монослой), имели микроворсы цитоплазмы, филоподии,

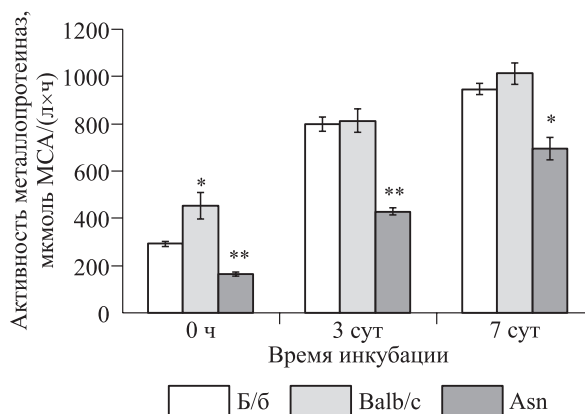


Рис. 2. Активность матричных металлопротеиназ в макрофагах мышей линии A/Sn и Balb/c при инкубации клеток в течение 0 ч (сразу после адгезии), 72 ч, 7 сут

с помощью которых макрофаги контактировали друг с другом, также встречались клетки, имевшие апоптотный вид (см. рис. 1, ж, к), прирост активности ферментов значительно замедлился.

Макрофаги животных линии A/Sn медленнее распластывались на покровных стеклах по сравнению с клетками мышей BALB/c и б/б, но на 3-и сутки имели морфологию хорошо адгезированных и распластаных клеток, фокальные контакты выражены (рис. 1, д). В этот срок наблюдали наибольший прирост активности ММП. На 7-е сутки монослой состоял из морфологически разнородных клеток. Среди обычных макрофагов диаметром 18–25 мкм встречались 2–3-ядерные клетки диаметром 50–100 мкм, а также клетки в стадии митоза (см. рис. 1, з, л). Известно, что образование многоядерных клеток не только является компенсаторным процессом, но и свидетельствует о развитии хронического воспаления. Склонность к хроническому течению воспаления является одним из факторов онкологического риска. Изначально незначительное количество макрофагов сформировало монослой за счет митотических делений клеток. Пролиферация в очаге воспаления сопряжена с мутагенезом под действием высокоактивных провоспалительных медиаторов [15]. Активность ММП продолжала увеличиваться вплоть до 7 сут, и ее прирост в 2,5 раза превышал контрольное значение. Известно, что экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы воспаления, регулируется провоспалительными цитокинами и усиливается при росте опухоли [4], возможно, этим объясняется известная чувствительность мышей A/Sn к онкопатологии.

Макрофаги мышей BALB/c быстро распластывались на субстрате, но на 3-и сутки плотного монослоя еще не образовывали, прирост

активности ММП был ниже контроля. Старение культуры макрофагов данной линии наблюдалось позже 7 сут (см. рис. 1, и, м).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе выявлены видовые различия в морфологии макрофагов и синтезе ими ММП. Макрофаги мышей A/Sn отличались наибольшим количеством морфологических и функциональных нарушений: снижены хемотаксис, адгезия, реорганизация актинового цитоскелета, отмечалось также образование многоядерных клеток. Выявлен исходный низкий уровень активности ММП в ответ на асептическое воспаление и постоянный прирост активности ферментов в течение всего эксперимента. Имея такие нарушения, макрофаги не могут осуществлять противоопухолевый надзор, с одной стороны, и не обеспечивают достаточно условий для интернализации бактерий и успешного развития туберкулезной инфекции, с другой.

Исходная активность ММП макрофагов мышей BALB/c превышала активность ферментов контрольной группы. Возможно, повышенная активность ММП макрофагов в ответ на воспаление и способствует развитию туберкулезной инфекции. Из литературы известно о ключевой роли ММП в патогенезе туберкулеза [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры тканей в гематологии. Томск, 1992. 85–86.
2. Гольдберг Е.Д., Масная Н.В., Чурин А.А. Показатели иммунитета у мышей разных линий // Бюл. эксперим. биол. мед. 2005. 140. (8). 189–191.
3. Нестеренко Л.Н., Капина Н.А., Алт А.С. Течение хламидиоза легких у мышей инбредных линий, отличающихся генетически детерминированной чувствительностью к туберкулезу // Молек. генетика микробиол. вирусол. 2010. (3). 12–16.
4. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеазы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. 2010. 5. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449
5. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. Анализ активности матриксных металлопротеиназ и а1-протеиназного ингибитора в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа // Бюл. эксперим. биол. мед. 2011. 152. (11). 509–511.
6. Харьковская Н.А., Краснова Т.А., Клепиков Н.Н. Онкологическая и генетическая характеристика мышей A/Sn // Эксперим. онкол. 2000. (3). 157–159.
7. Шутова М.С., Александрова А.Ю. Сравнительное исследование расщепления нормальных и трансформированных фибробластов. Роль полимеризации микрофиламентов и актин-миозинового сокращения // Цитология. 2010. 52. (1). 41–45.
8. Castro A.P., Aquas A.B., Silva M.T. Adjuvant treatment increases the resistance to Mycobacterium avium infection of Mycobacteria-susceptible Balb/c // Clin. Exp. Immunol. 1993. 92. 466–472.
9. Cesar A. Ugarte-Gil Paul Elkington, Robert H. Gilman et al. Induced sputum MMP-1, -3 and -8 concentrations during treatment of tuberculosis // PLOS One. 2013. 8. (4). ID e61333.
10. Ciobanasu C., Faivre B., Le Clainche C. Actin dynamics associated with focal adhesions // Int. J. Cell Biol. 2012. ID 9412925.
11. Fazal F., Minhajuddin M., Bijli K.M. et al. Evidence for actin cytoskeleton-dependent and independent for RelA/p65 nuclear translocation in endothelial cells // J. Biol. Chem. 2007. 282. 3940–3950.
12. May R.C., Machesky L.M. Phagocytosis and actin cytoskeleton // J. Cell Sci. 2001. 114. 1061–1077.
13. Murray M.Y., Howe J.D., Birkland T.P. Macrophage migration and invasion is regulated by MMP10 expression // PLOS One. 2013. 8. (5). ID e163555.
14. Wang W., Goswami S., Sahai E. et al. Tumor cells caught in the act of invading: their strategy for enhanced cell motility // Trends Cell Biol. 2005. 15. (3). 138–145.
15. Yamanishi Y., Boyle D.L., Rosengren S. et al. Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. 99. (5). 10025–10030.

MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF PERITONEAL MACROPHAGES OF DIFFERENT MICE STRAINS AT ASEPTIC INFLAMMATION

**Svetlana Mikhailovna MIROSHNICHENKO¹, Galina Andreevna KOVALENKO¹,
Galina Sergeevna RUSSKIKH¹, Olga Nikolaevna POTERYAEVA^{1,2}, Lev Evgenyevich PANIN¹**

¹ *Institute for Biochemistry of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

This paper reports a decrease in macrophage chemotaxis in response to aseptic inflammation (induced by starch introduction) of A/Sn mice by 3 times and Balb/c lines by 1.6 times as compared to albino mice macrophages. Adhesion of A/Sn mice macrophages to the substrate is reduced by 1.6 times in comparison with two other species. Activity of matrix metalloproteinases 2.7 in macrophage homogenates was shown to be increased in all lines when macrophages were cultured for 7 days. In spite of this the dynamics of enzyme activity growth is in correlation morphological characteristics of the cells (adhesion, spreading, monolayer formation and contact inhibition). The initial activity of matrix metalloproteinases of macrophages to be decreased in A/Sn mice and increased in Balb/c mice as compared with the macrophages of albino mice.

Key words: aseptic inflammation, chemotaxis, adhesion activity of matrix metalloproteinases, F-actin.

Miroshnichenko S.M. – researcher of laboratory of molecular mechanisms of intercellular interactions,
e-mail: svmiro@yandex.ru

Kovalenko G.A. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of molecular mechanisms
of intercellular interactions, e-mail: ibch@soramn.ru

Russkikh G.S. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of medical biotechnology,
e-mail: Russkikh_@soramn.ru

Poteryaeva O.N. – doctor of medical sciences, professor of the general and bioorganic chemistry department,
e-mail: Olga_Poteryaeva@mail.ru

Panin L.E. – doctor of medical sciences, academician of RAMS, director, e-mail: ibch@soramn.ru

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

**Марина Владимировна ЧИСТЯКОВА, Анатолий Васильевич ГОВОРИН,
Евгения Владимировна РАДАЕВА**

*ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а*

С целью изучения особенностей развития легочной гипертензии у больных с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) обследовано 68 пациентов с умеренной степенью активности и стадией фиброза ХВГ, в зависимости от выраженности легочной гипертензии были выделены 2 группы. Проводили доплер-эхокардиографию, тканевую доплер-эхокардиографию, УЗИ сосудов. Обнаружено, что у пациентов с ХВГ в кавальных венах происходит ускорение кровотока без изменения их диаметра, формируется нарушение функции диастолы правого желудочка, в большей степени данные расстройства выявлены у пациентов с легочной гипертензией.

Ключевые слова: вирусный гепатит, правый желудочек, тканевая доплерография.

В последнее десятилетие во всем мире отмечается значительный рост числа хронических вирусных гепатитов (ХВГ) с прогрессированием заболевания и формированием у пациентов легочной гипертензии [1, 9, 10]. Истинная распространенность легочной гипертензии у больных с ВГ неизвестна, а ее патогенетические механизмы не вполне ясны [6], однако считается, что основным определяющим фактором риска для развивающейся легочной гипертензии является портальная гипертензия [2]. Известно, что нарушения портальной гемодинамики запускают каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что не только усугубляет расстройство внутрипеченочного кровотока, но и приводит к полиорганным внепеченочным нарушениям, в том числе и к развитию цирротической кардиомиопатии [5]. В настоящее время интенсивно изучаются вопросы влияния ХВГ на гемодинамику печени [3, 7], на диастолическую [4, 6] и систолическую функции желудочков сердца [4, 6–8]. Между тем в литературе недостаточно представлены вопросы влияния тяжести поражения паренхимы печени и степени активности гепатита на вероятность развития легочной гипертензии. Сложность этих механизмов до настоящего времени не позволяет однозначно решить вопросы профилактики данного осложнения, что делает проблему трудноразрешимой [6]. Даль-

нейшее изучение патогенетической взаимосвязи легочной гемодинамики и вирусного поражения печени является перспективным, прежде всего, с точки зрения выявления новых подходов к лечению и ранней диагностике портальной гипертензии у этих больных.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение особенностей развития легочной гипертензии у больных с умеренной степенью активности и стадией фиброза ХВГ в зависимости от скорости кровотока в кавальных венах как предикторов морфологических изменений и их взаимосвязи с нарушением диастолического наполнения правого желудочка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе проанализированы результаты обследования 68 больных с ХВГ, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Средний возраст обследуемых 39,4 года, длительность заболевания $4,4 \pm 2,2$ года. Все больные дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании, выполненном в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.). У всех обследуемых была установлена умеренная степень лабораторной активности гепатита и умеренная стадия фиброобразования процесса (F2 по Metavir), диагноз подтверждался наличием в сыворотке крови мар-

*Чистякова М.В. – к.м.н., ассистент кафедры функциональной и УЗ диагностики, e-mail: m.44444 @yandex.ru
Говорин А.В. – д.м.н., зав. кафедрой терапии, e-mail: macadem@mail.chita.ru
Радаева Е.В. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, e-mail: macadem@mail.chita.ru*

керов вирусных гепатитов В (HBsAg, антитела классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), С (антитела классов М и G к HCV, РНК HCV).

В зависимости от выраженности легочной гипертензии были выделены следующие группы больных: 1-я группа – больные без легочной гипертензии (ЛГ) (систолическое давление в легочной артерии < 25 мм рт. ст., $n = 41$), 2-я группа – пациенты с ЛГ (систолическое давление в легочной артерии 31–39 мм рт. ст., $n = 27$). Контрольная группа состояла из 17 здоровых добровольцев соответствующего возраста без признаков патологии печени и с отрицательными результатами анализов крови на маркеры инфекции HBV и HCV. В дизайне исследования были представлены больные с подтвержденным диагнозом в полном соответствии с рекомендациями «Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» 2006 г. В исследование не включали лиц старше 52 лет, с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией.

Выполняли стандартную и тканевую миокардиальную доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «VIVID S5» (США). Систолическое давление в легочной артерии измеряли по скорости трикуспидальной регургитации, диастолическую функцию правого желудочка – по скорости транстрикуспидального потока: определяли пики Е (см/с), А (см/с), Е/А (усл. ед.), время изоволюметрического расслабления миокарда IVRT (мс), время замедления первого потока DT (мс). Методом тканевой доплер-эхокардиографии определяли движение трикуспидального фиброзного кольца из апикальной позиции, рассчитывали систолический и диастолический индексы: максимальную скорость второго позитивного пика Sm, максимальную скорость первого негативного пика Em, максимальную ско-

рость второго негативного пика Am, отношение Em/Am, время перед сокращением миокарда Ivs, время релаксации Ivtr.

Для визуализации воротной вены датчик располагали перпендикулярно правой реберной дуге и перемещали от мечевидного отростка до изображения ворот печени и воротной вены. Селезеночную вену визуализировали в эпигастрии (с получением поперечных срезов) и смещали по средней линии каудально до появления сосуда на экране. Измеряли диаметр сосудов (D , мм) и среднюю скорость кровотока (V , см/с).

Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s . Статистически значимыми считались различия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе практически не встречаются сведения о распространенности легочной гипертензии у больных ХВГ с умеренной степенью активности и стадией фиброза печени. В нашем исследовании легочная гипертензия установлена у 39 % пациентов. В этой группе больных диаметр воротной вены достоверно не изменялся, но повышалась средняя скорость кровотока в ней (табл. 1). Усиление кровотока в воротной вене в стадию патологического процесса с фиброзом печени является компенсаторным механизмом при хроническом воспалительном процессе в печени или следствием развития коллатерального кровообращения. При наличии препятствия току крови (фиброз печеночной ткани) организм находит возможность обеспечить поступление постоян-

Таблица 1

Показатели венозного кровотока у больных с ХВГ

Показатель	Воротная вена			Селезеночная вена		
	Контроль ($n = 17$)	1-я группа ($n = 41$)	2-я группа ($n = 27$)	Контроль ($n = 17$)	1-я группа ($n = 41$)	2-я группа ($n = 27$)
D , мм	11,3 (10,2; 11,7)	12,0 (10,4; 12,9)	11,52 (10,6; 12,7)	6,4 (6,2; 7,7)	8,0 (6,9; 9,4)	9,5 (8,1; 10,2)
V , см/с	19,34 (15,5; 22)	19,5 (18,6; 21,75)	28,0 (27,3; 34,7)*	18,3 (15,8; 21,0)	18,0 (16; 22)	26,0 (19; 29,1)*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,01$.

Таблица 2

Показатели доплеровского спектра у больных с ХВГ

Показатель	Контроль (n = 17)	1-я группа (n = 41)	2-я группа (n = 27)
E, см/с	0,69 (0,68; 0,90)	0,61 (0,47; 0,69)*	0,54 (0,52; 0,58)*
A, см/с	0,40 (0,35; 0,52)	0,32 (0,25; 0,35)	0,34 (0,33; 0,35)
E/A, усл. ед.	1,55 (1,49; 1,60)	1,48 (1,38; 1,56)	1,40 (1,20; 1,56)
IVRT, см	76 (71; 84)	81 (80; 87)*	87 (72; 105)*
DT, мс	149 (127; 154)	151 (125; 159)*	153 (119; 159)*
Sm, см/с	12,6 (12,1; 15,9)	12,1 (12,0; 15,0)	13,0 (12,0; 13,0)
Em, см/с	17 (13; 18)	11 (9; 12)	12 (10; 14)
Am, см/с	14 (13; 15)	11 (9; 14)	12 (9; 14)
Em/Am, усл. ед.	1,4 (1,2; 1,4)	1,0 (0,7; 1,2)*	0,84 (0,8; 1,0)*
Ivs, мс	59 (52; 79)	73 (65; 83)*	78 (79; 89)*
Ivr, мс	66 (64; 69)	98 (97; 107)	98 (91; 112)

ного объема крови по воротной вене и обеспечить ее детоксикацию. Диаметр селезеночной вены не изменялся, увеличивалась средняя скорость кровотока, что могло быть связано с перестройкой чревного ствола (см. табл. 1). В литературе встречаются сведения об изменениях скоростных показателей и диаметра кавальных сосудов у больных с ХВГ при прогрессировании процесса, являющихся маркером развития портальной гипертензии [3, 7]. Данные нарушения не выявлены у пациентов 1-й группы – вероятно, нарастание давления в легочной артерии тесно связано с портальным кровотоком.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных без ЛГ скорость кровотока в воротной вене и ее диаметр были увеличены у 25 и 23 % соответственно. А у пациентов с ЛГ мы наблюдали возрастание скорости кровотока и диаметра вены у 60 ($p = 0,007$) и 49 % пациентов соответственно. Такая же зависимость прослеживается и в селезеночной вене: были увеличены скорость кровотока и диаметр сосуда у 23 и 2 % пациентов 1-й группы соответственно, а во 2-й группе – у 60 и 20 % ($p = 0,007$) соответственно. Можно предположить, что повышенная скорость кровотока в венах способствует повышению давления в кавальной системе и является предиктором повышения давления в системе легочной артерии.

С целью установления взаимосвязи между особенностями венозного кровотока печени и функциональным состоянием правого желудочка (ПЖ) мы оценили частоту встречаемости нарушения его диастолической функции методом тканевой доплер-эхокардиографии и выявили, что нарушение диастолической функции ПЖ – это довольно частый феномен у больных с ХВГ и встречается у 72 и 56 % пациентов с легочной гипертензией и без нее соответственно. При де-

тальном анализе скорости раннего наполнения (Е) ПЖ у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдалось ее снижение на 12 и 22 % соответственно – это предполагает уменьшение «присасывающего» действия правого желудочка, причем больше выраженного у больных с ЛГ.

Обращает на себя внимание уменьшение отношения Em/Am в обеих группах, однако у пациентов с умеренной ЛГ установлено снижение этого индекса до 0,84 (0,80; 0,96), что также свидетельствует о более выраженном нарушении расслабления ПЖ, при этом систолическая функция правого желудочка не изменялась (табл. 2).

Вероятно, формирование нарушения диастолы у больных с ЛГ опосредуется не только наличием портальной гипертензии, но и другими механизмами (степенью активности гепатита, наличием стадии репликации вируса, скоростными или иными показателями кровотока в сосудах спланхнического кровообращения, гипоксемией и др.). При проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи между скоростью раннего наполнения ПЖ и скоростью кровотока в воротной вене ($r_s = (0,32–0,47)$, $p < 0,001$), скоростью позднего наполнения ПЖ и диаметром воротной вены ($r_s = (0,32–0,40)$, $p < 0,001$), отношением Em/Am и систолическим давлением в легочной артерии ($r_s = (0,40–0,96)$, $p < 0,001$), диаметром селезеночной вены ($r_s = (0,35–0,59)$, $p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с умеренной степенью активности и стадией фиброза ХВГ, осложненного наличием умеренной ЛГ, происходит ускорение кровотока в кавальных венах печени без изменения их диаметра. Формируется

нарушение функции диастолы правого желудочка, в большей степени данные расстройства установлены у больных с наличием ЛГ. Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможность неблагоприятного влияния вирусного гепатита на функциональную способность кардиомиоцитов с формированием нарушения ослабления правого желудочка и развитием ЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром // Клинич. гепатол. 2007. (3). 43–46.
2. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. 2006. (1). 103–106.
3. Гульман М.И. Роль доплерографии в оценке степени фиброзирования ткани печени при хронических гепатитах и циррозе печени // Сиб. мед. журн. 2005. (6). 39–41.
4. Денисов А.А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиции структурно-функциональных изменений миокарда у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения // Вестн. новых мед. технологий. 2007. (2). 38–45.
5. Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Карабиненко А.А. и др. Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы // Соврем. технологии в медицине. 2009. (1). 84–88.
6. Калачева Т.П. Функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2010.
7. Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н. и др. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени // Соврем. проблемы науки и образования. 2011. (6). <http://www.science-education.ru>.
8. Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. 2006. 2. (2). 1–18.
9. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom G., Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study // Eur. J. Echocardiogr. 2005. 6. (4). 264–270.
10. Ratti L., Redaelli E., Guidi C. et al. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis // Gastroenterol. hepatol. 2005. 28. (10). 649–655.

PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITES

Marina Vladimirovna CHISTYAKOVA, Anatoly Vasilyevich GOVORIN,
Evgeniya Vladimirovna RADAIEVA

Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672090, Chita, Gorky str., 39A

STUDY OBJECTIVE. To study the characteristics of the development of pulmonary hypertension in patients with chronic viral hepatitis (CVH). **MATERIALS AND METHODS.** The study involved 68 patients with moderate activity and fibrosis CVH, depending on the severity of pulmonary hypertension 2 groups were identified. Doppler echocardiography, tissue Doppler echocardiography, and vascular ultrasound were performed. **RESULTS AND DISCUSSION.** It has been revealed that in patients with chronic viral hepatitis in caval veins there is the accelerated flow without changing their diameter, the dysfunction of right ventricular diastole is formed; these disorders were observed to a greater extent in patients with pulmonary hypertension.

Key words: viral hepatitis, right ventricular, tissue Doppler imaging.

Chistyakova M.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of the chair for functional and US diagnostics, e-mail: m.44444@yandex.ru

Govorin A.V. – doctor of medical sciences, chief researcher of the chair for therapy, e-mail: macadem@mail.chita.ru

Radaeva E.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of the chair for therapy, e-mail: macadem@mail.chita.ru

ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИМФОТРОПНЫХ МЕТОДИК ПРИ ТОРАКАЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ

Кирилл Вадимович ЧЕРЕВАТЕНКО², Вадим Валерьевич НИМАЕВ¹,
Михаил Семенович ЛЮБАРСКИЙ¹

¹ ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² МБУЗ Городская больница № 1
652502, г. Ленинск-Кузнецкий, ул. Мусохранова, 5

При проникающих торакальных ранениях высока вероятность развития инфекционных осложнений. В проведенном нами исследовании 60 пациентов с проникающим ранением грудной клетки, осложненным пневмотораксом, гемотораксом или гемопневмотораксом, были разделены на три группы. В группе сравнения использовался традиционный способ введения цефазолина, пациентам первой и второй основных групп с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений выполняли соответственно межкостистые или субкостифоидальные подкожные лимфотропные инъекции. Установлено, что применение лимфотропной терапии оказывает положительное влияние на болевую импульсацию и воспалительную реакцию как основные составляющие патогенеза развития посттравматических пневмоний.

Ключевые слова: торакальные ранения, послеоперационные осложнения, профилактика, лимфотропные методы.

В настоящее время частота множественных ранений груди возросла, составляет до 14,3 %, сочетанных – до 25,3 % торакальных ранений. Несмотря на большие успехи в лечении повреждений с нарушением костно-мышечного каркаса при различных видах травм грудной клетки, сохраняется высокий уровень летальности – 18,7–30 % [11, 12], а в некоторых субъектах Сибирского федерального округа – 36–45 % [1]. Дефекты в оказании помощи при повреждениях груди могут явиться причиной инфекционных осложнений даже при изолированной травме грудной клетки [7, 11].

Для определения тяжести травмы грудной клетки применяют шкалу оценки тяжести неогнестрельных ранений ВПХ-П(Р): легкая – 0,05–0,049 баллов; средней тяжести – 0,05–0,99 баллов; тяжелая – 1,0–12,0 баллов; крайне тяжелая – более 12 баллов. Как указывают ряд авторов [3, 10], в 13 % случаев уже в первые 2 ч после тяжелой травмы грудной клетки с помощью рентгенологического исследования констатируется нарушение микроциркуляции в легких. Первый пик появления подобных осложнений отмечается на 4–6-е

сутки (50–55 % больных), второй, менее выраженный (20–25 % случаев) – на 9–11-е сутки [6]. Вероятность возникновения пневмонии, гнойного трахеобронхита у пострадавших с травмой грудной клетки, поступивших в первые 6 часов с момента травмы, составляла 10 %, у поступивших в стационар на 2–3-е сутки и более от момента получения травмы она возрастала до 72,5 % [6]. Сама паренхима легких устойчива к инфекции, что связывают с ее эктодермальным происхождением и постоянным контактом с разнообразной микрофлорой внешней среды. Эти свойства легочная ткань сохраняет лишь тогда, когда она активно функционирует, что предусматривает постоянное и полное ее расправление. Фоном для гнойных осложнений является кровопотеря и обуславливающая их наряду с дыхательной недостаточностью гипоксемия. Гипоксемия ведет к угнетению защитной функции ретикуло-эндотелиальной системы, что вызывает усиленный рост и активизацию бактериальной флоры [10].

По данным литературы, пневмония является самым частым осложнением раннего посттравматического периода (до 28 % случаев). То, что

Череватенко К.В. – заочный аспирант, врач-хирург, e-mail: kir.job@rambler.ru

Нимаев В.В. – д.м.н., зав. лабораторией оперативной лимфологии, e-mail: nimaev@gmail.com

Любарский М.С. – д.м.н., проф., член-кор. РАМН, зам. директора по научной работе, e-mail: deputymed@soramn.ru

рентгенологически воспалительные изменения легких были, приблизительно устанавливается еще у 7 % пациентов, однако, учитывая отсутствие клинической картины, это трактуется как динамика травматических изменений легких [4, 11]. Часто источником воспалительного процесса служат ткани вокруг раневого канала, так называемый пульмонит [9].

Для профилактики легочных инфекционных осложнений и в первую очередь пневмонии уже в первые часы после восстановления сознания и мышечного тонуса у пациента необходимо добиваться адекватного дыхания, эффективного кашля и ранней дыхательной активности. Крайне необходимо также обеспечение полноты послеоперационного обезболивания [2].

Состояние лимфатического региона вообще и в зоне поражения в частности играет одну из центральных ролей в детоксикации [7]. Вследствие этого разработка методов профилактики гнойно-воспалительных осложнений при торакальных ранениях с использованием лимфотропных методов представляется актуальной задачей хирургии [5].

Целью исследования явилась оценка эффективности подкожных лимфостимулирующих инъекций для профилактики гнойно-воспали-

тельных осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных с проникающими ранениями грудной клетки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов с проникающим ранением грудной клетки, осложненным пневмотораксом, гемотораксом или гемопневмотораксом. Всем больным проведены первичная хирургическая обработка ран и дренирование плевральной полости, дренажи удалялись на 2–3 сутки лечения. Решение о включении пациента в исследование осуществлялось после подписания им информированного согласия после хирургической обработки раны до 12 часов с момента поступления (в связи с тем, что большинство обследованных поступало в состоянии алкогольного опьянения). Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (Протокол № 59 заседания Этического комитета от 01.12.2009).

С помощью фиксированной рандомизации пациенты были разделены на три однородные группы по 20 человек в каждой, их характеристика представлена в табл. 1. В группе сравнения ис-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с торакальными ранениями, *n* (%)

Критерий	Первая основная группа (<i>n</i> = 20)	Группа сравнения (<i>n</i> = 20)	Вторая основная группа (<i>n</i> = 20)
Пол, <i>n</i> (%):			
мужской	17 (85 %)	19 (90 %)	16 (80 %)
женский	3 (15 %)	2 (10 %)	4 (20 %)
Средний возраст, лет (Ме (25 %; 75 %))	26,5 (21,0; 28,5)	25,5 (21,5; 29,0)	31,5 (26,0; 37,5)
<i>H</i> = 7,729; <i>p</i> = 0,0210			
Сторона поражения, <i>n</i> (%):			
левая	11 (55 %)	11 (55 %)	12 (60 %)
правая	8 (40 %)	9 (45 %)	8 (40 %)
двустороннее	1 (5 %)	0	0
Давность получения травмы, мин (Ме (25 %; 75 %))	60 (55; 95)	60 (45; 60)	60 (40; 90)
<i>H</i> = 1,397; <i>p</i> = 0,497			
Тяжесть травмы	Тяжелая	Тяжелая	Тяжелая
1,0–12,0 баллов по шкале ВПХ-П (Р)			
Характер поражения, <i>n</i> (%):			
пневмоторакс	9 (45 %)	6 (30 %)	7 (35 %)
гемо-пневмоторакс	4 (20 %)	3 (15 %)	1 (5 %)
пневмоторакс + подкожная эмфизема	6 (30 %)	4 (20 %)	5 (25 %)
гемо-пневмоторакс + подкожная эмфизема	1 (5 %)	7 (35 %)	7 (35 %)
Состояние алкогольного опьянения, <i>n</i> (%)	16 (80 %)	15 (75 %)	14 (70 %)
Содержание этанола в крови, % (Ме (25 %; 75 %))	1,55 (0,45; 2,25)	1,65 (1,15; 1,88)	1,05 (0,15; 1,90)
<i>H</i> = 0,929; <i>p</i> = 0,629			

пользовался традиционный способ введения цефазолина 2,0 г/сутки, пациентам первой и второй основных групп с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений выполняли соответственно межкостистые или субкисфидальные подкожные лимфотропные инъекции с введением медикаментозной смеси с интервалом 72 часа, курс 3 процедуры. Одному пациенту первой основной группы и двум больным второй основной группы из-за сомнительного раневого канала была выполнена микроторакотомия.

Смесь для лимфотропной терапии готовили *ex tempore*, в ее состав входят растворы лидокаина 10 %, дексаметазона 4 мг, лидазы 32 ЕД, цефазолина 2,0 г, глюкозы 40 % в качестве растворителя. Средний объем лекарственной смеси 5–6 мл. Препараты, входящие в нее, не вступают в химическое взаимодействие.

Результаты статистического анализа представлены в виде медианы значений (Me) и межквартильного размаха. Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах проводили с помощью критерия Крускала–Уоллиса H, для сравнения качественных показателей использовали точный тест Фишера. Выборочные параметры, приводимые в табл. 1, имеют следующие обозначения: *n* – объем анализируемой подгруппы, *p* – достигнутый уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой основной группе на фоне применения межкостистых инъекций на 3-и сутки после первой инъекции отмечалось снижение болевого синдрома по шкале ВАШ на 75 %. В обеих основных группах полное купирование болевого синдрома отмечалось на трое суток раньше, чем в группе сравнения (после второй межкостистой

инъекции) (табл. 2), благодаря чему увеличивались эффективный объем дыхания и газообмен. Лимфотропная терапия оказывает как местный, так и общий (системный) эффект. В связи с этим выделяют системные эффекты лимфотропной терапии, при которых лекарственные препараты вне зависимости от места их введения обеспечивают действие в разных участках организма, и региональные, направленные на определенный регион, пораженный патологическим процессом. Так, нормализация температуры тела в обеих основных группах наблюдалась на трое суток раньше, чем в группе сравнения (см. табл. 2).

Нормализация величины лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), рассчитываемого по формуле [8] и имеющего референсные значения от 1,6 до 2,1, в первой основной группе исследования происходила в 1,3 раза быстрее, чем в группе сравнения ($p = 0,0117$), на пятые сутки госпитализации (4 сутки исследования). Так, в первый день в группе сравнения Me ЛИИ равна 2,28 (1,85; 2,7), в первой основной группе – 2,24 (1,77; 3,55), во второй основной – 2,59 (1,98; 3,17); в четвертый день исследования наблюдается значительное снижение Me ЛИИ в основных группах: в первой – до 1,68 (1,44; 2,22), во второй – до 1,63 (1,53; 2,23), по отношению к группе сравнения – 2,32 (1,88; 2,60). На 7–8 день клинического исследования Me ЛИИ принимала референсные значения во всех группах: в группе сравнения – 1,94 (1,72; 2,12), в первой основной группе – 1,78 (1,5; 2,32), во второй основной группе – 1,98 (1,74; 2,28).

В обеих основных группах (см. табл. 2) в результате применения лимфотропных инъекций гнойно-воспалительные осложнения при торакальных ранениях в остром периоде возникали значительно реже, чем в группе контроля с традиционным ведением послеоперационного периода

Таблица 2

Течение острого периода у пациентов после торакальных ранений в зависимости от метода послеоперационного периода

Критерий	Первая основная группа (<i>n</i> = 20)	Группа сравнения (<i>n</i> = 20)	Вторая основная группа (<i>n</i> = 20)
Полное купирование болевого синдрома, сут (Me (25%; 75%))	4 (4; 5)	7 (6; 8)	4 (4; 5)
	$H = 24,264; p = 0,00000538$		
Нормализация температуры тела, сут (Me (25%; 75%))	2 (1; 2,5)	5 (4; 6)	2 (1; 3)
	$H = 28,189; p = 0,00000076$		
Ранние осложнения в острый период, <i>n</i> (%):			
посттравматическая пневмония	1 (5 %)	6 (30 %)	2 (10 %)
посттравматический пульмонит	2 (10 %)	3 (15 %)	2 (10 %)
Сроки госпитализации, койкоднев (Me (25%; 75%))	8,0 (8,0; 9,0)	11 (10,0; 12,5)	8,0 (8,0; 9,0)
	$H = 27,948; p = 0,000000854$		

($p < 0,05$). Необходимо отметить, что у одного пациента (5 %) первой основной группы наблюдался отграниченный гемоторакс, связанный с неадекватным дренированием плевральной полости. Также существенно сокращались сроки госпитализации (см. табл. 2).

На наш взгляд, лечебный эффект лимфотропных лимфостимулирующих блокад складывается из следующих компонентов:

1) ноцицептивный блок обеспечивает прерывание афферентной раздражающей болевой импульсации;

2) лимфостимуляция в данном регионе приводит к увеличению пассажа межтканевой жидкости, улучшается лимфатический дренаж, элиминация продуктов воспаления вызывает снижение степени эндотоксикоза;

3) лекарственное насыщение регионарной лимфатической системы антибиотиком создает его концентрацию, достаточную для профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты применения подкожных межкостистых и субкисфоидалных инъекций у больных с торакальными ранениями показывают их положительное влияние на болевую импульсацию и воспалительную реакцию как основные составляющие патогенеза развития посттравматических пневмоний, чем достигается профилактика инфекционно-воспалительных осложнений со стороны легких и уменьшение сроков госпитализации. Оптимизация путей введения и длительности действия антимикробных препаратов может явиться перспективным направлением в профилактике развития инфекционных и гнойно-септических осложнений не только при ранениях грудной клетки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апарцин К.А., Гайдаров Г.М., Новожилов А.В. и др. О целесообразности развертывания системы травматологических центров в регионах Сибирско-

го федерального округа (по результатам мониторинга сочетанной травмы) // Вестн. травматол. ортопедии. 2009. (3). 92–97.

2. Бисенков Л.Н., Котива Б.Н. Избранные лекции по грудной хирургии. 2-е изд. СПб.: Logos, 2009. 352 с.

3. Брюсов П.Г., Ефименко Н.А., Розанов В.Е. Оказание специализированной медицинской помощи при тяжелой механической сочетанной травме // Вестн. хирургии. 2001. 160. (1). 43–47.

4. Даниелян Ш.Н., Абакумов М.М., Саприн А.А., Чёренькая Т.В. Лечение легочных кровоизлияний и их осложнений при закрытой травме груди // Хирургия. 2012. (5). 37–41.

5. Дробязгин Е.А., Любарский М.С., Симакова И.В., Котельников А.И. Применение загрудинных лимфостимулирующих инъекций в комплексном лечении острой эмпиемы плевры // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. (4, прил.). 69–70.

6. Зарнадзе Н.Р. Посттравматическая пневмония при закрытых травмах груди и переломах ребер // Мат. науч.-практ. ежегодной конф. Ассоциации хирургов Санкт-Петербурга. СПб., 2001. 85–88.

7. Коненков В.Т., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Зонина Е.В. Клеточная, сосудистая и экстрацеллюлярная составляющие лимфатической системы // Бюл. СО РАМН. 2008. (5). 7–14.

8. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клиническая диагностика. 2006. (6). 50–53.

9. Серегин В.А., Мидленко В.И. Проникающие колото-резаные ранения груди мирного времени. Ульяновск: УлГУ, 2003. 318 с.

10. Шарипов И.А. Политравма. Т. 1. Общие и внутригрудные осложнения. М.: Изд-во РАМН, 2008. 296 с.

11. Miller D.L., Mansour K.A. Blunt traumatic lung injuries // Thorac. Surg. Clin. 2007. 17 (1). 57–61.

12. Veysi V.T., Nikolaou V.S., Paliobeis C. et al. Prevalence of chest trauma, associated injuries and mortality: a level I trauma centre experience // Int. Orthop. 2009. 33. (5). 1425–1433.

PROPHYLAXIS OF PYOINFLAMMATORY COMPLICATIONS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD WITH USE OF LYMPHOTROPIC PROCEDURES AT TORACIC INJURIES

**Kirill Vadimovich CHEREVATENKO², Vadim Valer'evich NIMAEV¹,
Mikhail Semenovich LYUBARSKIY¹**

¹ *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *City hospital № 1
652502, Leninsk-Kuznetsky, Musokhranova str., 5*

The probability of development of infectious complications is high in patients with penetrating thoracic injuries. 60 patients with the thorax penetrating injury complicated by pneumothorax and hemopneumothorax were divided into three groups in the conducted research. The traditional method of cefazolin introduction has been used in the comparison group, the interspinous or subxyphoid subcutaneous lymphotropic injections have been carried out correspondingly to the patients of the first and second main groups for the purpose of prophylaxis of pyoinflammatory complications. It has been revealed that the application of lymphotropic therapy has the positive impact to painful sensory input and inflammatory response being the basic components of pathogenesis of posttraumatic pneumonia development.

Key words: thorax injuries, postoperative complications, prophylaxis, lymphotropic methods.

Cherevatenko K.V. – postgraduate student, surgeon, e-mail: kir.job@rambler.ru

Nimaev V.V. – doctor of medical sciences, head of surgical lymphology laboratory, e-mail: nimaev@gmail.com

*Lyubarskiy M.S. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, deputy director
on scientific work, e-mail: deputymed@soramn.ru*

АССОЦИАЦИЯ ОТЯГОЩЕННОГО СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Анна Николаевна РОМАНОВА¹, Михаил Иванович ВОЕВОДА²,
Владимир Николаевич МАКСИМОВ²

¹ ФГБУ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН
677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км

² ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Целью исследования явилось изучение частоты ассоциации отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) с коронарным атеросклерозом у представителей мужского и женского населения Якутии коренной (якуты) и некоренной (русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно) национальности. Проанализированы результаты обследования 456 больных с верифицированным коронарным атеросклерозом и 483 лиц без клинических проявлений ИБС в возрасте 45–64 лет. Установлено, что частота отягощенного семейного анамнеза по ССЗ была значимо выше у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без клинических проявлений ИБС. Этнические различия характеризовались большей частотой отягощенного семейного анамнеза по ССЗ у коренных жителей, чем у некоренного населения Якутии. Частота отягощенного семейного анамнеза по ССЗ была выше у женщин в отличие от мужчин.

Ключевые слова: отягощенный семейный анамнез, коронарный атеросклероз, коренные и некоренные жители Якутии.

Отягощенный семейный анамнез является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. Несмотря на достижения современной генетики, в том числе расшифровку генома человека, семейный анамнез остается важным фактором, который необходимо принимать во внимание при оценке индивидуального риска развития ИБС [14]. Поскольку семейный анамнез представляет собой некий итог взаимодействия уникальных геномных и экологических факторов, он может быть лучшим индикатором индивидуального риска, и выбор семьи как объекта для вмешательства в профилактических программах дает особые преимущества по сравнению со стратегиями, основанными на индивидуальном риске [10]. Значительные успехи достигнуты в последние 20 лет в первичной профилактике ССЗ, но еще большего можно добиться, если сосредоточить на семье все усилия по профилактике [10]. Семейный анамнез ИБС реализуется через механизмы, отличные от известных факторов риска [7], и помогает выявить группы повышенного риска таких заболеваний, как ИБС, разные виды рака, остеопороз, ал-

лергические заболевания, сахарный диабет (СД) 2 типа и т. д., даже если полное секвенирование генома станет доступно каждому пациенту [9].

При помощи мультивариантного анализа факторов риска у пациентов с ИБС и без него показано, что только отягощенный семейный анамнез позволяет правильно идентифицировать 90 % больных, а с учетом курения и содержания холестерина (ХС) – 95 % [6]. Myers R.H. и соавторы установили, что смерть от ИБС в семейном анамнезе является независимым прогностически значимым фактором риска развития ИБС [11]. По данным Assmann G. и соавторов, возраст, повышенный уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), сниженное содержание ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), высокое АД, курение, СД, стенокардия и отягощенный семейный анамнез были важными факторами риска для развития инфаркта миокарда (ИМ) или сердечной смерти [5]. Shaukat N. и соавторы считают, что мероприятия с целью уменьшить распространенность ИБС должны проводиться среди подростков и молодой взрослой части популяции, особенно с теми, кто имеет отя-

Романова А.Н. – д.м.н.

Воевода М.И. – д.м.н., проф., член-кор. РАМН, директор

Максимов В.Н. – д.м.н.

гощенный семейный анамнез по ИБС или относится к этническому сообществу, где это заболевание широко распространено [12]. Обнаружено, что у лиц с отягощенным семейным анамнезом по ИБС значимо больше содержание общего холестерина, ХС-ЛПНП, инсулина, глюкозы в крови, индекс массы тела (ИМТ) и толщина складок кожи на трицепсе и под лопаткой, чем у тех, кто не имел в семейном анамнезе ИБС. Авторы сделали вывод, что семейный анамнез остается хорошим индикатором для выявления взрослых с риском развития ИБС [8].

Таким образом, несмотря на существенные методические различия при проведении исследований, большинство авторов пришли к выводу о независимом вкладе отягощенного семейного анамнеза в развитие ИБС.

Целью исследования явилось изучение частоты ассоциации отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям с коронарным атеросклерозом у представителей различных этнических групп мужского и женского населения Якутии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты обследования 939 человек в возрасте 45–64 лет. Основные группы составили 396 мужчин и 60 женщин с верифицированным коронарным атеросклерозом, находившихся на стационарном обследовании в кардиологическом отделении Республиканской больницы № 1 Национального центра медицины г. Якутска. Группы сравнения сформированы из 212 мужчин и 271 женщины без клинических проявлений ИБС по результатам комплексного медицинского осмотра в ходе экспедиционных выездов в районы Республики Саха (Якутия). Период исследования: 2007–2010 гг. Для сравнительного анализа все обследованные лица были подразделены на следующие 4 группы: 1 – больные с верифицированным коронарным атеросклерозом, представители коренного населения Якутии ($n = 217$), из них мужчин – 189, средний возраст $54,34 \pm 0,44$ года, женщин – 28, средний возраст $53,39 \pm 1,28$ года; 2 – больные с верифицированным коронарным атеросклерозом, представители некоренного населения Якутии ($n = 239$), из них мужчин – 207, средний возраст $54,76 \pm 0,43$ года, женщин – 32, средний возраст $55,81 \pm 1,01$ года; 3 – лица без клинических признаков ИБС, представители коренного населения ($n = 253$), из них мужчин – 108, средний возраст $51,28 \pm 0,57$ года, женщин – 145, средний возраст $51,19 \pm 0,43$ года; 4 – лица без клинических признаков ИБС, представители некоренного населения ($n = 230$), из них

мужчин – 104, средний возраст $51,09 \pm 0,52$ года, женщин – 126, средний возраст $51,37 \pm 0,47$ года. К представителям коренной национальности отнесены якуты, некоренной – русские, украинцы и белорусы, проживающие в Якутии постоянно.

К больным отнесены лица с верифицированным коронарным атеросклерозом по данным селективной коронароангиографии, критериями исключения являлись аномалии развития коронарных артерий и интактные коронарные артерии, наличие нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда в анамнезе до 6 мес., приобретенные и врожденные пороки сердца и кардиомиопатии, обострение любых хронических заболеваний, возраст менее 45 лет и 65 лет и более. В группы сравнения включены лица без клинических проявлений ИБС и ЭКГ-признаков перенесенного инфаркта миокарда, критериями исключения являлись диагностированная ИБС, обострение любых хронических заболеваний, возраст менее 45 лет и 65 лет и более.

Средний возраст больных обеих этнических групп был выше в среднем на 3 года по сравнению с группами лиц без ИБС ($p = 0,000$). В то же время группы больных и группы сравнения не имели различий по возрасту.

Обследование проводилось по стандартным методикам и включало следующие обязательные разделы: стандартный опрос по анкете Rose (для групп сравнения) и анкете, разработанной для оценки объективного состояния и семейного анамнеза по ССЗ; трехкратное измерение АД ртутным сфигмоманометром для установления наличия и степени артериальной гипертензии (АГ); антропометрическое обследование с измерением роста, веса и вычислением ИМТ ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$); регистрация электрокардиограммы в покое; проведение селективной коронароангиографии (для групп больных). Анкета «семейный анамнез» заполнялась кардиологом со слов обследуемого, при этом уточнялось: живы ли родители, их возраст на момент обследования или смерти и ее причина, были ли у родителей ИБС, инфаркт миокарда, АГ и мозговой инсульт (МИ). Наследственность обследуемого считалась отягощенной по ССЗ, если имелось хотя бы одно заболевание у родителей из вышеперечисленных. Селективная коронароангиография выполнялась на ангиографической установке «Axiom. Artis BA» (Siemens, Германия) по общепринятой методике Judkins. Оценка полученных результатов проводили по общепринятым классификациям. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000).

Результаты исследования представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез (Стьюдента (t), Пирсона (χ^2)), за пороговый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения ИМТ у больных с коронарным атеросклерозом (как мужчин, так и женщин) были значимо выше, чем у лиц соответствующих групп сравнения (табл. 1). ИМТ был значимо выше среди некоренного населения по сравнению с коренными жителями как в группах больных ($p_{\text{м}} = 0,006$; $p_{\text{ж}} = 0,001$), так и у мужчин группы сравнения ($p_{\text{м}} = 0,003$). У женщин некоренной национальности без ИБС наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ по сравнению с якутками ($p_{\text{ж}} = 0,074$). В группе больных некоренной на-

циональности ИМТ у женщин был выше, чем у мужчин ($p = 0,002$).

Частота дислипидемий (гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ), повышенное содержание ХС-ЛПНП (ГХС-ЛПНП) и гипоальфахолестеринемия (гипо- α -ХС)) была значимо выше в обеих этнических группах больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без ИБС ($p = (0,000–0,004)$). В группе больных с коронарным атеросклерозом этнические различия характеризовались большей частотой ГХС ($p = 0,000$), ГТГ ($p = 0,007$) и ГХС-ЛПНП ($p = 0,014$) у мужчин и ГХС-ЛПНП ($p = 0,022$) и гипо- α -ХС ($p = 0,002$) у женщин, представителей некоренного населения, по сравнению с коренными жителями. В группе лиц без ИБС среди некоренных жителей были значимо выше частота ГХС ($p = 0,000$) и ГХС-ЛПНП ($p = 0,009$), а также ГТГ на уровне тенденции ($p = 0,080$) у мужчин и ГХС ($p = 0,000$), ГТГ ($p = 0,001$) и ГХС-ЛПНП ($p = 0,000$) у женщин по сравнению с лицами

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных

Параметр	Группа обследованных							
	1		2		3		4	
	Мужчины ($n = 189$)	Женщины ($n = 28$)	Мужчины ($n = 207$)	Женщины ($n = 32$)	Мужчины ($n = 108$)	Женщины ($n = 145$)	Мужчины ($n = 104$)	Женщины ($n = 126$)
ИМТ, кг/м ²	28,64±0,33	28,29±0,74	29,62±0,29	32,97±1,02	26,09±0,41	26,14±0,38	27,92±0,47	27,08±0,42
	$p_{1-3} = 0,000–0,009$		$p_{2-4} = 0,001–0,000$; $p_{1-2} = 0,006–0,001$; $p_{\text{м-ж}} = 0,002$				$p_{3-4} = 0,003–0,074$	
ГХС, n (%)	167 (88,4)	27 (96,4)	206 (99,5)	32 (100)	38 (35,2)	51 (35,2)	63 (60,6)	84 (66,7)
	$p_{1-3} = 0,000$		$p_{2-4} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,000$				$p_{3-4} = 0,000$	
ГТГ, n (%)	93 (49,2)	15 (53,6)	130 (62,8)	20 (62,5)	14 (13)	9 (6,2)	23 (22,1)	24 (19)
	$p_{1-3} = 0,000$;		$p_{2-4} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,007$				$p_{3-4} = 0,080–0,001$	
ГХС-ЛПНП, n (%)	157 (83,1)	20 (71,4)	189 (91,3)	30 (93,8)	46 (42,6)	45 (31)	63 (60,6)	74 (58,7)
	$p_{1-3} = 0,000$		$p_{2-4} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,014–0,022$				$p_{3-4} = 0,009–0,000$	
Гипо- α -ХС, n (%)	113 (59,8)	12 (42,9)	137 (66,2)	26 (81,3)	19 (17,6)	26 (17,9)	15 (14,4)	15 (12)
	$p_{1-3} = 0,000–0,004$		$p_{2-4} = 0,000$; $p_{1-2} = 0,002$		$p_{\text{м-ж}} = 0,014$			
ПИКС, n (%)	119 (63)	13 (46,4)	123 (59,4)	15 (46,9)	0	0	0	0
АГ, n (%)	155 (82)	19 (67,9)	166 (80,2)	29 (90,6)	38 (35,2)	50 (34,5)	33 (31,7)	32 (25,4)
	$p_{1-3} = 0,000$		$p_{2-4} = 0,000$					
Курение, n (%)	84 (44,4)	8 (28,6)	120 (58)	3 (9,4)	61 (56,5)	51 (35,2)	46 (44,2)	33 (26,2)
			$p_{2-4} = 0,022$; $p_{1-2} = 0,007$		$p_{1-3} = 0,046$		$p_{2-4} = 0,038$	

якутской национальности. Значимых гендерных различий по частоте дислипидемий в обследованных группах не выявлено.

В группе больных мужчин с ИМ в анамнезе было значимо больше, чем больных без перенесенного ИМ ($p = 0,000$), среди женщин значимых различий не выявлено. АГ чаще наблюдалась в группах больных (как у мужчин, так и женщин) по сравнению с лицами без ИБС в обеих этнических группах ($p = 0,000$). Курящих было больше

среди мужчин некоренной национальности с коронарным атеросклерозом по сравнению с больными коренной национальности ($p = 0,007$) и мужчинами из соответствующей группы сравнения ($p = 0,022$). Среди мужчин-якутов и женщин некоренной национальности без ИБС курящих было больше, чем среди больных с коронарным атеросклерозом ($p_{\text{м}} = 0,046$; $p_{\text{ж}} = 0,044$).

Сравнительный анализ показал, что частота отягощенного семейного анамнеза по ССЗ

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты отягощенного семейного анамнеза по ССЗ в обследованных группах

Группа обследованных			Семейный анамнез по ССЗ, n (%)	ИБС у родителей, n (%)	ИМ у родителей, n (%)	АГ у родителей, n (%)	МИ у родителей, n (%)
1	Мужчины (n = 189)	Город	37 (48,7)	13 (17,1)	5 (6,6)	32 (42,1)	17 (22,4)
		Село	57 (50,4)	28 (24,8)	13 (11,5)	42 (37,2)	21 (18,6)
		Все	94 (49,7)	41 (21,7)	18 (9,5)	74 (39,2)	38 (20,1)
		p	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-2} = 0,012$	$p_{1-3} = 0,038$	$p_{1-3} = 0,066$	$p_{1-3} = 0,013$ $p_{1-2} = 0,000$	$p_{1-3} = 0,050$ $p_{1-2} = 0,000$
	Женщины (n = 28)	Город	6 (60)	3 (30)	2 (20)	6 (60)	4 (40)
		Село	9 (50)	2 (11,1)	0	9 (50)	4 (22,2)
		Все	15 (53,6)	5 (17,9)	2 (7,1)	15 (53,6)	8 (28,6)
		p	$p_{2-4} = 0,000$	$p_{2-4} = 0,000$	$p_{2-4} = 0,000$	$p_{2-4} = 0,020$	
2	Мужчины (n = 207)	Город	32 (35,2)	21 (23,1)	17 (18,7)	17 (18,7)	4 (4,4)
		Село	45 (38,8)	27 (23,3)	20 (17,2)	27 (23,3)	8 (6,9)
		Все	77 (37,2)	48 (23,2)	37 (17,9)	44 (21,3)	12 (5,8)
		p	$p_{2-4} = 0,000$	$p_{2-4} = 0,000$	$p_{2-4} = 0,000$	$p_{2-4} = 0,020$	
	Женщины (n = 32)	Город	13 (68,4)	7 (36,8)	7 (36,8)	8 (42,1)	5 (26,3)
		Село	8 (61,5)	5 (38,5)	4 (30,8)	5 (38,5)	2 (15,4)
		Все	21 (65,6)	12 (37,5)	11 (34,4)	13 (40,6)	7 (21,9)
		p	$p_{2-4} = 0,000$ $p_{\text{м-ж}} = 0,002$	$p_{2-4} = 0,000$ $p_{\text{м-ж}} = 0,083$	$p_{2-4} = 0,000$ $p_{1-2} = 0,011$ $p_{\text{м-ж}} = 0,030$	$p_{\text{м-ж}} = 0,017$	$p_{2-4} = 0,080$ $p_{\text{м-ж}} = 0,002$
3	Мужчины (n = 108)	Город	17 (34)	6 (12)	0	15 (30)	8 (16)
		Село	17 (29,3)	7 (12,1)	4 (6,9)	12 (20,7)	4 (6,9)
		Все	34 (31,5)	13 (12)	4 (3,7)	27 (25)	12 (11,1)
		p	$p_{3-4} = 0,010$			$p_{3-4} = 0,006$	
	Женщины (n = 145)	Город	21 (48,8)	7 (16,3)	7 (16,3)	17 (39,5)	8 (18,6)
		Село	67 (65,7)	32 (31,4)	12 (11,8)	50 (49)	18 (17,6)
		Все	88 (60,7)	39 (26,9)	19 (13,1)	67 (46,2)	26 (17,9)
		p	$p_{3-4} = 0,000$ $p_{\text{м-ж}} = 0,000$	$p_{3-4} = 0,001$ $p_{\text{м-ж}} = 0,002$ $p_{\text{г-с}} = 0,036$	$p_{3-4} = 0,023$ $p_{\text{м-ж}} = 0,007$	$p_{3-4} = 0,002$ $p_{\text{м-ж}} = 0,000$	$p_{3-4} = 0,058$
4	Мужчины (n = 104)	Город	9 (18)	3 (6)	1 (2)	8 (16)	2 (4)
		Село	8 (14,8)	4 (7,4)	2 (3,7)	3 (5,6)	4 (7,4)
		Все	17 (16,3)	7 (6,7)	3 (2,9)	11 (10,6)	6 (5,8)
		p	$p_{\text{м-ж}} = 0,003$			$p_{\text{м-ж}} = 0,000$	
	Женщины (n = 126)	Город	16 (35,6)	5 (11,1)	3 (6,7)	13 (28,9)	5 (11,1)
		Село	26 (32,1)	9 (11,1)	4 (4,9)	24 (29,6)	8 (9,9)
		Все	42 (33,3)	14 (11,1)	7 (5,6)	37 (29,4)	13 (10,3)
		p	$p_{\text{м-ж}} = 0,003$			$p_{\text{м-ж}} = 0,000$	

была выше в группах больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без ИБС, кроме женщин коренной национальности (табл. 2). В мужской популяции г. Новосибирска распространенность наследственной отягощенности по ИБС составила 34,2 %, по АГ – 41 %, по МИ – 16,8 % [2]. По данным предыдущего исследования, выполненного также среди мужской популяции г. Новосибирска, было показано, что независимо влияющими на риск иметь определенную ИБС являлись возраст, АГ, ИМТ, индекс атерогенности, наследственная отягощенность по ИБС, наличие АГ у сестер и родителей пробандов [4]. По Van Lierde J. и соавторам, лучшими прогностическими признаками ИМ или коронарной смерти у пациентов с изолированной тотальной окклюзией левой передней нисходящей артерии были снижение фракции выброса и отягощенный семейный анамнез по ИБС [13]. Этнические различия характеризовались большей частотой отягощенного семейного анамнеза по ССЗ у коренных, чем у некоренных жителей ($p = (0,000–0,012)$). Частота АГ и МИ была выше у родителей страдающих коронарным атеросклерозом мужчин коренной, чем некоренной национальности ($p = 0,000$). У родителей представительниц некоренного населения с коронарным атеросклерозом частота ИМ была выше, чем у родителей пациенток якутской национальности ($p = 0,011$). По данным исследования, выполненного в мужской популяции Республики Хакасия, отягощенный семейный анамнез по ИБС среди больных ИБС чаще встречался у пришлых мужчин, чем у лиц коренной национальности мужского пола. В то же время частота случаев МИ у родителей больных хакасов была выше, чем у родителей лиц пришлого населения с ИБС. Отягощенный семейный анамнез по ИБС и МИ значимо чаще наблюдали среди хакасов с ИБС, чем в выборке мужчин без ИБС [4]. В группе некоренных жителей Якутии, страдающих коронарным атеросклерозом, отягощенный семейный анамнез по ССЗ ($p = 0,000$), ИМ ($p = 0,030$) и МИ ($p = 0,002$) у родителей чаще встречались у женщин, чем у мужчин. В группе сравнения у коренных женщин по сравнению с мужчинами были выше частота отягощенного семейного анамнеза по ССЗ ($p = 0,000$), ИБС ($p = 0,000$), ИМ ($p = 0,002$) и АГ ($p = 0,007$) у родителей, а у некоренных женщин были выше частота отягощенного семейного анамнеза по ССЗ ($p = 0,003$) и АГ у родителей ($p = 0,000$). По данным А.А. Дзизинского и соавт., у пораженных женщин наследственная отягощенность была выше, чем у мужчин [1]. Среди сельских коренных жительниц без ИБС частота ИБС у родителей была выше, чем у горожанок

($p = 0,036$). В других изучаемых группах значимых различий по частоте отягощенного семейного анамнеза между городскими и сельскими жителями не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатами нашего исследования показано, что частота отягощенного семейного анамнеза по ССЗ была выше у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом по сравнению с лицами без клинических проявлений ИБС. Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что отягощенный семейный анамнез по ССЗ является фактором риска развития АГ, ИБС и коронарного атеросклероза, и благодаря простоте выявления данный фактор может использоваться как один из критериев для формирования групп повышенного риска развития ССЗ. Среди этих групп представляется целесообразным проведение клинического обследования для выявления основных факторов риска ССЗ с последующей разработкой (с учетом данных обследования) индивидуальных ранних первичных профилактических мероприятий и динамическим наблюдением с целью своевременного выявления ССЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзизинский А.А., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз. Новосибирск: Наука, 1977. 176 с.
2. Максимов В.Н. Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири : автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2007.
3. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Максимов В.Н. и др. Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. (4). 37–41.
4. Янченко О.В. Особенности распространенности и связи с инфарктом миокарда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин коренной национальности Республики Хакасия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
5. Assmann G., Schulte H. Identification of individuals at high risk for myocardial infarction // Atherosclerosis. 1994. 110. Suppl. S11. 21.
6. Chesebro J.H., Fuster V., Elveback L.R., Frye R.L. Strong family history and cigarette smoking as risk factors of coronary artery disease in young adults // Br. Heart J. 1982. 47. (1). 78–83.

7. Eaton C.B., Bostom A.G., Yanek L. et al. Family history and premature coronary heart disease // Am. Board. Fam. Pract. 1996. 9. (5). 312–328.
8. Greenlund K.J., Valdez R., Bao W. et al. Verification of parental history of coronary artery disease and associations with adult offspring risk factors in a community sample: the Bogalusa Heart Study // Am. J. Med. Sci. 1997. 313. (4). 220–227.
9. Guttmacher A.E., Collins F.S., Carmona R.H. The family history – more important than ever // New Engl. J. Med. 2004. 25. 2333–2336.
10. Kardia S. L., Modell S.M., Peyser P.A. Family-centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease // Am. J. Prev. Med. 2003. 24. (2). 143–151.
11. Myers R.H., Kiely D.K., Cupples L.A., Kannel W.B. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study // Am. Heart J. 1990. 120. (4). 963–969.
12. Shaukat N., de Bono D.P., Jones D.R. Like father like son? Sons of patients of European or Indian origin with coronary artery disease reflect their parents' risk factor patterns // Br. Heart J. 1995. 74. (3). 318–323.
13. Van Lierde J., Piessens J., Glazier J.J. et al. Long-term prognosis of male patients with an isolated chronic occlusion of the left anterior descending coronary artery // Am. Heart J. 1991. 122. (6). 1542–1547.
14. Williams R.R., Hunt S.C., Barlow G.K. et al. Health family trees: a tool for finding and helping young family members of coronary and cancer prone pedigrees in Texas and Utah // Am. J. Public Health. 1988. 78. (10). 1283–1286.

ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR DISEASES BURDENED FAMILY HISTORY WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS AMONG INHABITANTS OF YAKUTIA

Anna Nikolaevna ROMANOVA¹, Mikhail Ivanovich VOEVODA²,
Vladimir Nikolaevich MAKSIMOV²

¹ Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems of SB RAMS
677010, Yakutsk, Sergelyakhskoe highway, 4km

² Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

The objective of research was to study the frequency of the association of cardiovascular diseases burdened family history with coronary atherosclerosis in representatives of various ethnic groups of male and female population of Yakutia. The results of the survey of 456 patients with verified coronary atherosclerosis and 483 people without clinical signs of IHD at the age of 45–64 years, representatives of native and non-native nationalities are analyzed. The results of the research showed that the frequency of cardiovascular diseases burdened family history was significantly higher in patients with verified coronary atherosclerosis in comparison with people without clinical signs of IHD. Ethnic distinctions were characterized by the higher frequency of cardiovascular diseases burdened family history in aboriginals, than in non indigenous population of Yakutia. The frequency of cardiovascular diseases burdened family history was higher in women unlike men.

Key words: family history, coronary atherosclerosis, native and non-native nationalities of Yakutia.

Romanova A.N. – doctor of medical sciences, chief researcher of department of epidemiology of chronic non-communicable disease, e-mail: ranik@mail.ru

Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor, director, corresponding member of RAMS

Maksimov V.N. – doctor of medical sciences, head of laboratory of molecular and genetic researches

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ГРИППУ НА ЮГЕ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ В 2012–2013 гг.

Ольга Григорьевна КУРСКАЯ^{1,7}, Александр Гаврилович ДУРЫМАНОВ^{2,7},
Иван Андреевич СОБОЛЕВ^{1,7}, Евгения Викторовна ИВАНОВА³,
Светлана Николаевна ГРЕЧКО⁴, Наталья Валерьевна ЛОГИНОВСКИХ⁴,
Людмила Михайловна ГОРБАТОВСКАЯ⁵, Владимир Сергеевич БЕСПАЛОВ⁶,
Татьяна Николаевна ИЛЬИЧЕВА^{2,7}, Валерий Николаевич МИХЕЕВ²,
Александр Борисович РЫЖИКОВ²

¹ ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ФБУН ГНЦ ВБ Вектор Роспотребнадзора
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

³ ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области Роспотребнадзора
630099, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 84

⁴ ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области Роспотребнадзора
644116, г. Омск, ул. 27-я Северная, 42А

⁵ ГБУЗ НСО Доволенская ЦРБ
632451, Новосибирская обл., Доволенский р-н, с. Довольное, ул. Ленина, 123

⁶ ГБУЗ НСО Кольцовская РБ № 1
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

⁷ ФГБОУ ВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

В ходе мониторинга гриппа в Западной Сибири в течение сезона 2012–2013 гг. выделено 196 штаммов вируса гриппа на культуре клеток МДСК, в том числе 85 штаммов вируса гриппа А(Н3N2), 100 штаммов вируса гриппа В (в подавляющем большинстве представители линии Ямагата) и 11 штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09. Анализ антигенных свойств выделенных штаммов показал, что все изоляты были вариантами штаммов, входящих в состав поливалентной гриппозной вакцины.

Ключевые слова: вирус гриппа, гемагглютинин, нейраминидаза, молекулярно-генетический анализ, эпидемический сезон 2012–2013 гг.

Курская О.Г. – к.м.н., научный сотрудник, e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Дурыманов А.Г. – старший научный сотрудник, e-mail: gavrilych51@mail.ru

Соболев И.А. – младший научный сотрудник, e-mail: sobolev_i@hotmail.com

Иванова Е.В. – зав. вирусологической лабораторией, e-mail: cgnsocn.ru

Гречко С.Н. – врач-вирусолог, e-mail: polioom@mail.ru

Логиновских Н.В. – зав. вирусологической лабораторией, e-mail: polioom@mail.ru

Горбатовская Л.М. – зам. главного врача по лечебной части, e-mail: dvl_crb@online.sinor.ru

Беспалов В.С. – главный врач, e-mail: nrb-kolcovo@online.nsk.su

Ильичева Т.Н. – к.б.н., доцент кафедры молекулярной биологии, зав. лабораторией отдела зоонозных инфекций и гриппа, e-mail: ilyichev@mail.ru

Михеев В.Н. – к.м.н., зам. генерального директора по научной и эпидемиологической работе, e-mail: vector@vector.nsc.ru

Рыжиков А.Б. – к.б.н., зав. отделом зоонозных инфекций и гриппа, e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru

Вирусы гриппа представляют собой постоянную проблему глобального общественного здравоохранения [7]. Из трех типов вируса гриппа, циркулирующих в человеческой популяции, вирус гриппа А представляет наибольшую эпидемиологическую значимость вследствие его более быстрой антигенной изменчивости по сравнению с вирусами гриппа В и С и способности вызывать пандемии. Однако в последние десятилетия резко усилилась активность вирусов гриппа В: эпидемии в нашей стране стали отмечаться значительно чаще, через 1–2 года, а с 1993 г. – практически ежегодно [3]. С этого времени эпидемические сезоны в России характеризовались сочетанной циркуляцией вирусов гриппа А и В [1]. Известно, что линии вируса гриппа В (В/Victoria/2/87 и В/Yamagata/16/88) различаются генетически и по антигенным свойствам, и антитела к вирусам одной линии не являются протективными в отношении вирусов другой линии [8].

В 2009–2010 гг. зарегистрирована первая пандемия гриппа XXI в., она была вызвана вирусом А(H1N1)pdm09. В пандемический период грипп носил моноэтиологический характер с преимущественным вовлечением в эпидемический процесс лиц молодого возраста.

Эпидемический сезон 2010–2011 гг., в отличие от пандемического периода, носил полиэтиологический характер: помимо вируса гриппа А(H1N1)pdm09, являвшегося доминирующим в том сезоне, выделялись вирусы гриппа А(H3N2) и В. Однако возрастное распределение заболевания, вызванного вирусом А(H1N1)pdm09, было более характерным для пандемии: тяжелые случаи с развитием осложнений и летальных исходов чаще наблюдались у лиц моложе 65 лет. Перечень фоновых состояний, связанный с развитием тяжелых форм инфекции, также был аналогичен сезону 2009–2010 гг.: ожирение, хронические болезни сердца и органов дыхания, диабет, иммунодефицитные состояния и беременность. В связи с этим некоторые эксперты считают, что в эпидемическом сезоне 2010–2011 гг. наблюдалась третья волна пандемии гриппа А(H1N1)pdm09 [2, 6].

В сравнении с предыдущим эпидемическим сезоном 2011–2012 гг. полностью отвечал всем критериям сезона постпандемического периода. Вирус А(H1N1)pdm09 не был доминирующим в эпидемическом процессе, заболевание вызывали в основном вирусы гриппа А(H3N2) и В двух генетических линий (Ямагата и Виктория).

Целью данной работы явился анализ эпидемиологической ситуации по гриппу в Западной Сибири в 2012–2013 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ФБУН ГНЦ ВБ Вектор, в ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области, ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области. Проведение работ с клиническими образцами одобрено решением комитета по биомедицинской этике при ФГБУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (решение № 25 от 19.11.2012).

В ФБУН ГНЦ ВБ Вектор клинический материал (мазки из носа и зева) от пациентов с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция» получены из Новосибирской районной больницы № 1 (р. п. Кольцово) и центральной районной больницы Доволенского района Новосибирской области. Образцы, предварительно тестированные методом ПЦР как положительные на присутствие РНК вируса гриппа, получены из ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии городов Барнаул, Ханты-Мансийск, Тюмень. В ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области и в ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области образцы поступали из лечебно-профилактических учреждений соответственно городов Новосибирска и Омска. Все образцы поступали в пробирках с транспортной средой, помещенные в термоконтейнер с хладоэлементами или в сосуд Дьюара с жидким азотом.

Выделение изолятов проводили в культуре клеток MDCK линии Лондон путем заражения монослоя клеток. Для этого пробирку с транспортной средой, содержащей образец, центрифугировали при 5000 об/мин в течение 5 мин, после чего 200 мкл образца вносили во флакон с суточным монослоем клеток MDCK. Инфицированные культуры инкубировали при температуре 37 °С. Репродукцию вируса контролировали визуально по цитопатическому действию и в реакции гемагглютинации (РГА) с эритроцитами петуха, гуся, морской свинки и человека группы 0(I)Rh⁺.

Типирование/субтипирование выделенных изолятов вируса гриппа и изучение их антигенных свойств выполняли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по рекомендованной ВОЗ методике [9], используя постинфекционные хорьковые референс-сыворотки, любезно предоставленные Сотрудничающим Центром ВОЗ по гриппу (Атланта, США). Данные РТГА подтверждали методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Для этого использовали набор реагентов для выявления РНК вирусов гриппа А (InfluenzavirusA) и вируса гриппа В (InfluenzavirusB) методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией

«АмплиСенсInfluenzavirusA/B-FL» и набор для типирования (идентификации субтипов H1N1 и H3N2) вирусов гриппа А (InfluenzavirusA) «АмплиСенсInfluenzavirusA-тип-FL» производства ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический материал, представляющий собой мазки из носа и зева, собирался медицинским персоналом лечебно-профилактических учреждений у лиц с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в первые трое суток от начала клинических проявлений. Сбор проб производился в период с декабря 2012 г. по июнь 2013 г. Всего в течение сезона проанализировано 1287 образцов. Половозрастная структура выборки представлена в табл. 1.

Всего из полученных образцов при заражении культуры клеток MDCK выделено 196 штаммов вируса гриппа, из них 100 штаммов относились к вирусу гриппа В, 85 – к вирусу гриппа А(H3N2) и 11 штаммов были вариантами вируса А(H1N1)pdm09. Первые штаммы вируса гриппа выделены в г. Новосибирске в декабре 2012 г. и относились к вирусу гриппа А(H3N2). Наибольший процент выделения вируса гриппа пришелся на 7–8-ю недели (11–24 февраля 2013 г.) (см. рисунок). Около 70 % образцов собрано от детей, в то время как наибольший процент выделения вируса гриппа был отмечен в возрастной группе 18–35 лет (24,8 %).

Индикацию наличия вируса в культуральной жидкости проводили с помощью реакции гемагглютинации с разными видами эритроцитов: петуха, гуся и морской свинки. При этом для изолятов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2) наибольшие титры в РГА наблюдались при использовании эритроцитов морской свинки, в то время как изоляты вируса гриппа В агглютинировали весь спектр эритроцитов в близких титрах

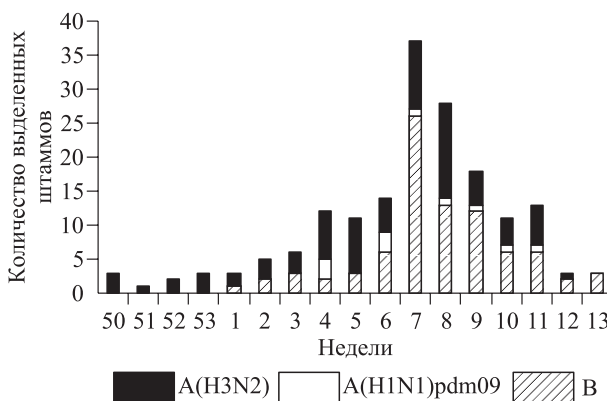


Рис. Динамика выделения вируса гриппа в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг.

(титры в РГА с разными видами эритроцитов различались не более чем в 4 раза).

Штаммы вируса гриппа В в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. составили 51 % от всех выделенных штаммов, при этом 73 % штаммов получено от детей. Подавляющее большинство штаммов вируса гриппа В, выделенных в 2012–2013 гг. в Западной Сибири, принадлежали к линии Ямагата и по антигенным свойствам были подобны В/Wisconsin/01/2010. Следует отметить, что в 2008–2011 гг. в Западной Сибири выделялись штаммы вируса гриппа В только Викторианской линии. В сезоне 2011–2012 гг. впервые за несколько последних лет была зафиксирована совместная циркуляция штаммов обеих генетических линий (Ямагата и Виктория), причем отмечалось преобладание линии Ямагата [5].

Среди вирусов гриппа А доминирующим во время сезона 2012–2013 гг. в Западной Сибири являлся вирус гриппа А(H3N2). Он составил 88,5 % от всех выделенных штаммов вируса гриппа А. Серологический анализ антигенных свойств штаммов вируса гриппа А(H3N2) показал, что большинство штаммов сезона 2012–2013 гг. проявляло максимальное сродство к сыворотке, полученной на вакцинный штамм

Таблица 1

Половозрастная структура выборки

Группа	Количество собранных образцов	Количество выделенных штаммов			
		H1N1pdm09	H3N2	B	Всего
Мужчины	605	3	27	52	82
Женщины	682	8	58	48	114
< 18 лет	899	3	40	73	116
18–35 лет	222	4	37	14	55
36–59 лет	137	4	5	10	19
≥ 60 лет	29	–	3	3	6
Всего	1287	11	85	100	196

A/Victoria/361/2011: ни у одного проанализированного штамма не наблюдалось снижения титра в РТГА с данной сывороткой более чем в 4 раза по сравнению с гомологичным штаммом (табл. 2).

Штаммы вируса гриппа A(H1N1)pdm09 во время эпидемического сезона 2012–2013 гг.

выделены в Омской, Тюменской областях и Ханты-Мансийском автономном округе от детей и лиц молодого и среднего возраста. По антигенным свойствам все они были подобны A/California/07/2009 (табл. 3).

Таблица 2

Антигенные свойства штаммов вируса гриппа A(H3N2), выделенных в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. (РТГА с хорьковыми референс-сыворотками и эритроцитами морской свинки)

Штамм вируса гриппа	Референс-сыворотка		
	A/Brisbane/10/2007	A/Perth/16/2009	A/Victoria/361/2011
A/Brisbane/10/2007	640	80	–
A/Perth/16/2009	20	640	640
A/Victoria/361/2011	80	80	640
A/Novosibirsk/76/2012	40	40	160
A/Novosibirsk/77/2012	40	40	160
A/Novosibirsk/04/2013	40	40	160
A/Novosibirsk/02/2013	80	40	160
A/Novosibirsk/46/2013	80	40	160
A/Novosibirsk/58/2013	80	40	160
A/Novosibirsk/08/2013	80	40	320
A/Novosibirsk/12/2013	80	40	320
A/Novosibirsk/31/2013	80	40	320
A/Novosibirsk/55/2013	80	40	320
A/Novosibirsk/66/2013	80	40	320
A/Novosibirsk/27/2013	160	40	320
A/Omsk/25/2013	80	40	320
A/Omsk/39/2013	160	40	320
A/Omsk/44/2013	160	40	320
A/Omsk/63/2013	160	40	320
A/Novosibirsk/79/2012	40	40	640
A/Novosibirsk/17/2013	160	80	640
A/Omsk/23/2013	160	80	640
A/Omsk/54/2013	160	80	640

Таблица 3

Антигенные свойства штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. (РТГА с хорьковыми референс-сыворотками и эритроцитами гуся)

Штамм вируса гриппа	Референс-сыворотка			
	A/California/07/2009	A/Mexico/254/2012	A/Maryland/13/2012	A/Florida/27/2011
A/California/07/2009 (H1N1)pdm09	1280	1280	1280	1280
A/Mexico/254/2012 (H1N1)pdm09	2560	2560	2560	1280
A/Maryland/13/2012 (H1N1)pdm09	1280	2560	2560	1280
A/Florida/27/2011 (H1N1)pdm09	2560	2560	2560	2560
A/KMAO/81/2013	2560	2560	2560	1280
A/KMAO/91/2013	2560	2560	2560	1280
A/KMAO/113/2013	5120	5120	5120	5120
A/KMAO/115/2013	5120	5120	5120	5120
A/KMAO/243/2013	2560	2560	2560	2560

В эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. для большинства стран, по данным ВОЗ, было характерно более раннее начало эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ по сравнению с предыдущим сезоном. В странах Западной Европы эпидемический подъем заболеваемости зарегистрирован с конца декабря. В разных странах Северного полушария доминировали разные типы/субтипы вируса гриппа. Так, в европейских странах доминирующим являлся вирус гриппа A(H1N1)pdm09 [9], в то время как в США, Китае и Японии преимущественно циркулировал вирус гриппа A(H3N2) [4].

В Российской Федерации, как и в большинстве стран Европы, эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ был зарегистрирован с начала 2013 года. Пик подъема заболеваемости наблюдался на 9-й неделе года, когда было зарегистрировано наиболее широкое географическое распространение эпидемии. В начале эпидсезона с одинаковой частотой циркулировали вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2), в то время как на пике заболеваемости вирус гриппа A(H1N1)pdm09 стал доминирующим. На последних неделях эпидсезона преобладали вирусы гриппа A(H3N2) и вируса гриппа В [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпидемический сезон по гриппу 2012–2013 гг. в Западной Сибири носил полиэтиологический характер с преимущественной циркуляцией вируса гриппа A(H3N2) и гриппа В линии Ямагата. Всего в течение эпидемического сезона 2012–2013 гг. выделено 196 штаммов вируса гриппа (11 штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, 85 – гриппа A(H3N2) и 100 – вируса гриппа В). По антигенным свойствам проанализированные штаммы были подобны штаммам, входящим в состав трехвалентной гриппозной вакцины, рекомендованной на сезон 2012–2013 гг.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашение № 14.В37.21.1927).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Ред. О.И. Киселев, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 496 с.
2. Карпова Л.С. Сравнение эпидемий гриппа в России 2009 и 2011 годов, вызванных пандемическим вирусом гриппа A(H1N1) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. (5). 6–15.
3. Литвинова О.М., Смородинова Е.А., Деева Э.Г. и др. Этиология современного гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2001. (1). 5–9.
4. Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2012–2013 гг. и прогнозе на эпидсезон 2013–2014 гг. // Письмо от 24.06.2013 № 01/7080-13-32. http://rospotrebnadzor.ru/document/letters/-/asset_publisher/1j7j/content
5. Соболев И.А., Курская О.Г., Иванова Е.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по гриппу на юге Западной Сибири в 2011–2012 гг. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. (5, ч. 1). 122–126.
6. Galiano M., Agapow P.M., Thompson C. et al. Evolutionary pathways of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 in the UK // PLoS One. 2011. 6. (8). e23779.
7. Katz J.M., Hancock K., Xu X. Serologic assays for influenza surveillance, diagnoses and vaccine evaluation // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2011. 9(6). P. 669–683.
8. Tsai H.P., Wang H.C., Kiang D. et al. Increasing appearance of reassortant influenza B virus in Taiwan from 2002 to 2005 // J. Clin. Microbiol. 2006. 44. 2705–2713.
9. WHO Influnza centre, London. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere February 2013. <http://www.nimr.mrc.ac.uk/documents/about/interim-report-feb-2013.pdf>.

ANALYSIS OF THE INFLUENZA EPIDEMIOLOGY IN THE SOUTH-WESTERN SIBERIA IN 2012–2013

**Olga Grigor'evna KURSKAYA^{1,7}, Alexander Gavrilovich DURYMANOV^{2,7},
Ivan Andreevich SOBOLEV^{1,7}, Evgenia Viktorovna IVANOVA³,
Svetlana Nikolaevna GRECHKO⁴, Natalya Valer'evna LOGINOVSKIKH⁴,
Lyudmila Mikhailovna GORBATOVSKAYA⁵, Vladimir Sergeevich BESPALOV⁶,
Tatyana Nikolaevna ILYICHEVA^{2,7}, Valery Nikolaevich MIKHEEV²,
Alexander Borisovich RYZHIKOV²**

¹ *Research Center of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS
Russia, 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»
Russia, 630559, Koltsovo, «Vector»*

³ *Federal Budgetary Health Institution «Center of hygiene and epidemiology in Novosibirsk region»,
Russia, 630099, Novosibirsk, Frunze str., 84*

⁴ *Federal Budgetary Health Institution «Center of hygiene and epidemiology in Omsk region», Russia,
644116, Omsk, 27-ya Severnaya str., 42A*

⁵ *Municipal Budgetary Health Institution «Dovolnoe central regional hospital»
Russia, 632451, Dovolnoe, Lenin str., 123*

⁶ *State Budgetary Health Institution of Novosibirsk Region «Koltsovo regional hospital № 1», Russia,
630559, Koltsovo*

⁷ *Novosibirsk State University,
Russia, 630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

When monitoring influenza in Western Siberia in the season of 2012–2013 we isolated 196 influenza virus strains in MDCK cell culture, including 85 A/H3N2 strains, 100 influenza B virus strains (Yamagata lineage was predominant), and 11 influenza A/H1N1pdm09 virus strains. Antigenic features of isolated strains were analyzed. It was shown that all strains were variants of those strains that are used in the compound of polyvalent anti-influenza vaccine.

Key words: influenza virus, hemagglutinin, neuraminidase, molecular genetic analysis, epidemic season of 2012–2013.

Kurskaya O.G. – candidate of medical sciences, researcher, e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Durymanov A.G. – senior researcher, e-mail: gavrilych51@mail.ru

Sobolev I.A. – junior researcher, e-mail: sobolev_i@hotmail.com

Ivanova E.V. – head of virology laboratory, e-mail: cgnso@cn.ru

Grechko S.N. – physician-virologist, e-mail: polioom@mail.ru

Loginovskikh N.V. – head of virology laboratory, e-mail: polioom@mail.ru

Gorbatovskaya L.M. – deputy chief physician of the medical part, e-mail: dvl_crb@online.sinor.ru

Bespalov V.S. – chief physician, e-mail: nrb-kolcovo@online.nsk.su

Ilyicheva T.N. – candidate of biological sciences, Associate Professor of Novosibirsk State University, head of laboratory, e-mail: ilyichev@mail.ru

Mikheev V.N. – candidate of medical sciences, deputy director for research and epidemiological work, e-mail: vector@vector.nsc.ru

Ryzhikov A.B. – candidate of biological sciences, head of department of zoonotic infections and influenza, e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ ПРИ ГРИППЕ A(H1N1)/v У ДЕТЕЙ

Наталья Анатольевна МИРОМАНОВА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

С целью выявления прогностических критериев развития пневмонии при гриппе A(H1N1)/v у детей обследован 161 ребенок. Основную группу составили 87 детей с внебольничной пневмонией, ассоциированной с гриппом A(H1N1)/v, группа сравнения – 74 ребенка с неосложненным течением гриппа A(H1N1)/v. В многофакторную регрессионную модель включалось 87 показателей (клинических, лабораторных, инструментальных), определенных у всех больных. Установлено, что независимыми критериями развития пневмонии при гриппе A(H1N1)/v является повышение содержания в сыворотке крови трансформирующего ростового фактора $\beta 1$, ИЛ-10, ИЛ-4 и изменение отношения активности металлопротеазы-9 к активности его специфического тканевого ингибитора.

Ключевые слова: грипп, пневмония, прогноз, дети.

Несмотря на успехи в области современной медицины, острые респираторные вирусные инфекции и особенно грипп по-прежнему остаются самыми массовыми заболеваниями [8]. Генетическая способность вирусов гриппа к антигенной изменчивости обуславливает высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции в виде повсеместного распространения, вовлечения в эпидемический процесс всех возрастных групп с формированием крупных эпидемий и пандемий [5]. В марте 2009 г. практически одновременно в Мексике и Калифорнии на спаде сезонной заболеваемости гриппом зарегистрирована заболеваемость и смертность от гриппа, отличающегося тяжелой клинической картиной с серьезными осложнениями, включающими бронхолит, пневмонию и отек легких. Вирусные изоляты, полученные от первых пациентов, принадлежали к подтипу вируса гриппа A(H1N1), в дальнейшем установлено его тройное происхождение с сочетанием генов гриппа свиней, птиц и человека. Новый вирус гриппа стал стремительно распространяться по миру, и уже в октябре 2009 г. вирус A(H1N1)/v, абсолютная копия Калифорнийского вируса, полностью господствовал на территории России [4].

Одним из первых регионов Российской Федерации, встретившихся с пандемическим вирусом гриппа, стал Забайкальский край. Отличительной особенностью данной эпидемии стало вовлечение всех возрастных групп населения,

но с избирательной тяжестью и высокой летальностью вследствие развития тяжелой пневмонии с синдромом острого повреждения легких, преимущественно у лиц молодого возраста, имеющих ожирение, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Но, несмотря на высокую летальность среди лиц молодого возраста, основную часть заболевших гриппом A(H1N1)/v составили дети и подростки – 60 % от общего числа больных. В целом показатели летальности от гриппа в мире составляют 0,01–0,02 %, при этом средние ежегодные потери достигают десятков тысяч человек, в основном детей первых двух лет и пожилых лиц, а в общей структуре смертности доля смерти от гриппа и его осложнений составляет 40 % [9]. Влияние гриппа на общую смертность определяется смертностью от гриппа непосредственно в остром периоде, от развивающихся осложнений и обострения предшествующих острых и хронических заболеваний. При этом развивающиеся бактериальные осложнения при гриппе в детском возрасте (в первую очередь вирусно-бактериальная пневмония) часто способствуют формированию неблагоприятных исходов болезни. В связи с этим определенный интерес представляет поиск расширенных клинико-лабораторных критериев для раннего прогнозирования развития пневмонии у детей при гриппе A(H1N1)/v.

Целью исследования послужило выявление прогностических критериев развития пневмонии при гриппе A(H1N1)/v у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 161 ребенок с гриппом A(H1N1)/v, установленным с учетом эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицированным путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом ПЦР и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации в парных сыворотках с нарастанием титра антител. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 – поправки)) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 [7].

Основную группу исследуемых составили 87 детей с внебольничной пневмонией как осложнением пандемического гриппа A(H1N1)/v, проходивших стационарное лечение в ГУЗ Краевая клиническая инфекционная больница (Забайкальский край) в эпидемический сезон октябрь–декабрь 2009 г. по гриппу A(H1N1)/v. Пневмония в данной группе носила вторичный вирусно-бактериальный характер. Проводимое бактериологическое исследование мокроты/мазка из ротоглотки выявляло следующий микробный пейзаж: *Staphylococcus aureus* (27,3 %), стрептококковую флору (40 %), редко встречались *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Часто отмечалась ассоциация бактериальной флоры с грибковой (9,1 %). Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании достоверных критериев, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. [2]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых [13]. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (ми-

коплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Группу сравнения для основной группы составили 74 ребенка со среднетяжелым и тяжелым течением неосложненного гриппа A(H1N1)/v. Для определения тяжести течения гриппа A(H1N1)/v пользовались общепринятой классификацией гриппа [11]. В контрольную группу вошли 20 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми клиническими группами.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлены в табл. 1.

Связь данных анамнеза, клинических показателей, результатов лабораторного и инструментального обследования с тяжестью течения гриппа A(H1N1)/v у детей оценивали в регрессионной модели, включающей 87 показателей. В качестве показателей анамнеза использовали указания на контакт с больным гриппом, факт предшествующей противовирусной терапии, сроки госпитализации от манифестации заболевания, наличие преморбидных состояний у детей раннего возраста (анемия, паратрофия, гипотрофия, тимомегалия и прочие), организованность детей. Клинику гриппа анализировали по следующим параметрам: степень повышения температуры тела и длительность температурной реакции, топика поражения респираторного тракта, вовлечение в патологический процесс других органов и систем, наличие признаков инфекционного токсикоза, нарушение сознания и др. Витальные функции оценивали по частоте дыхательных движений и сердечно-сосудистых сокращений, величине систолического (САД) и диастолического артериального давления, диурезу, показателям сатурации крови кислородом (SpO₂). Лабораторная составляющая в регрессионной модели включала традиционные показатели общеклинического исследования периферической крови, биохимические параметры (активность аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, со-

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Группа обследуемых	n	Возраст, мес.	Пол, n (%)	
			Мальчики	Девочки
Грипп A(H1N1)/v средней степени тяжести, неосложненное течение	56	56,5 ± 8,7	29 (51,8 %)	27 (48,2 %)
Грипп A(H1N1)/v тяжелой степени, неосложненное течение	18	59,3 ± 8,2	7 (38,9 %)	11 (61,1 %)
Внебольничная пневмония нетяжелая, как осложнение гриппа A(H1N1)/v	67	19,98 ± 1,62	43(64,2 %)	24 (35,8 %)
Внебольничная пневмония тяжелая, как осложнение гриппа A(H1N1)/v	20	21,35 ± 4,78	10 (50 %)	10 (50 %)

держание С-реактивного белка), коагулограмму, а также исследования уровней про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , фактор некроза опухолей α (ФНО α), ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18, трансформирующий ростовой фактор 1 β (TGF-1 β)), активностей металлопротеаз, показателей дисфункции эндотелия (фактор Виллебранда, метаболиты оксида азота, эндотелин), коллагенолитической, про- и антиоксидантной активности сыворотки крови. Кроме того, регрессионная модель охватывала данные о наличии полиморфизма в генах цитокинов (ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-17, ИЛ-10), а также в генах эндотелина, эндотелиальной синтазы оксида азота и молекулы дифференциации моноцитов CD14. У больных с развившейся пневмонией дополнительно учитывали объем инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки (количество пораженных сегментов).

Количественные показатели выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Предсказания значений ряда зависимых переменных по известным значениям других переменных осуществлялись с помощью множественного регрессионного анализа [6]. Расчет относительного риска осуществляли путем сравнения групп по качественному бинарному признаку [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все больные с гриппом получали стандартную терапию в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России. При диагностировании пневмонии в программу терапии подключались антибактериальные препараты (цефалоспорины 3-го поколения), при тяжелом течении пневмонии назначалась комбинированная антибактериальная терапия (комбинация цефалоспорины 3-го поколения с препаратом из группы аминогликозидов). Тяжелые формы неосложненного гриппа и пневмонии, ассоциированной с гриппом A(H1N1)/v, тестировали на соответствие критериям синдрома системной воспалительной реакции, предложенным экспертами Международной согласительной конференции по педиатрическому сепсису [14]. Нами установлено, что треть детей (33,3 %) с тяжелым течением гриппа соответствовали данным критериям. Кроме того, все пациенты с тяжелым течением пневмонии также соответствовали критериям синдрома системной воспалительной реакции (ССВР).

Большинство из наблюдаемых больных со среднетяжелым течением гриппа составляли дети в возрасте до пяти лет (89,3 %). Хотя они имели отчетливую клиническую симптоматику заболевания, поздняя госпитализация (3 сутки и позднее) наблюдалась практически в половине

случаев (42,8 %). Повышение температуры тела у детей данной группы регистрировалось в интервале от 38,5 до 39,5 °C с длительностью температурной реакции $2,7 \pm 1,2$ дня. В трех случаях зафиксированы кратковременные эпизоды судорог на высоте температуры, которые у одного ребенка сопровождались галлюцинациями. При этом неврологическая и менингеальная симптоматика отсутствовала, а кратковременные явления галлюцинаций и судорог позволяли расценивать данные симптомы как проявления специфического инфекционного токсикоза. У 19,6 % детей интоксикация сопровождалась выраженной бледностью кожных покровов с их «мраморностью». Поражение респираторного тракта характеризовалось клиникой обструктивного бронхита у 16,1 % детей, сопровождающегося явлениями компенсаторной дыхательной недостаточности. У шести пациентов наблюдалась симптоматика ларинготрахеита, который у четверых протекал с явлениями стеноза гортани 1-й степени. Показатели SpO $_2$ у детей, имеющих проявления дыхательной недостаточности, не выходили за пределы нормальных показателей ($96,6 \pm 1,6$ %). В целом клинические проявления бронхита отмечены у 85,7 % детей. Сухой кашель наблюдался у 80,3 % лиц с длительностью $6,7 \pm 2,5$ дня. В двух случаях кашель у детей не регистрировался. Кратковременная диарея отмечена у 44,6 % пациентов, в основном среди детей раннего возраста. Гемограмма у больных этой группы соответствовала нормальным возрастным показателям. Лейкопения при среднетяжелом течении гриппа наблюдалась в 23,2 % случаях ($(4,6 \pm 0,5) \times 10^9/\text{л}$). Содержание С-реактивного белка не отличалось от контрольных значений, активность аспаратаминотрансферазы составила $46,9 \pm 2,39$ ЕД, будучи в 1,7 раза выше, чем в группе контроля ($27,6 \pm 0,9$ ЕД). Длительность стационарного лечения пациентов данной группы составила в среднем $8,3 \pm 3,2$ дня.

Тяжелое течение гриппа A(H1N1)/v характеризовалось у детей выраженной интоксикацией, тяжелым поражением респираторного тракта и наличием геморрагического синдрома. Температура у детей этой группы фиксировалась на значениях 39,5 °C и выше, сопровождаясь выраженной вялостью, адинамией, отказом от еды. Длительность температурной реакции составила в среднем $4,6 \pm 1,4$ дня. Дети старшего возраста предъявляли жалобы на выраженную головную боль, боли в мышцах, ломоту в теле, повторную рвоту. В двух случаях отмечались признаки нарушения сознания (у одного ребенка – кома 1-й степени, у второго ребенка – сопор), сопровождающаяся наличием положительных менингеальных

симптомов. Судорожный синдром наблюдался в четырех случаях. Судороги носили генерализованный тонико-клонический характер, чаще являясь кратковременными и возникая на высоте температурной реакции. Лишь у одного ребенка энцефалитическая реакция, при отсутствии изменений в спинно-мозговой жидкости, проявлялась повторными приступами судорог. Поражение респираторного тракта сопровождалось симптомами трахеобронхита, стенозирующим ларинготрахеитом с явлениями стеноза гортани 2-й степени. Длительность кашля в этой группе составила $11,8 \pm 2,9$ дня. Явления фарингита, ринита регистрировались у всех больных. Диарея наблюдалась реже ($11,1\%$), чем у пациентов с нетяжелыми формами течения инфекции. Признаки компенсированного инфекционного токсикоза возникали в $94,4\%$ случаев, субкомпенсированного – в $5,6\%$. Геморрагический синдром отмечался в $11,1\%$ случаев, проявляясь геморрагической сыпью, носовыми кровотечениями, изменениями показателей коагулограммы (гиперкоагуляция) и тромбоцитопенией. У трети детей ($33,3\%$) тяжелое течение гриппа соответствовало критериям ССВР, сопровождаясь, помимо высокой температуры тела, лейкопенией у трех детей, лейкоцитозом в трех случаях, а также тахикардией, повышением САД и увеличением содержания С-реактивного белка. Активность аспаратаминотрансферазы у детей с тяжелым течением гриппа составила $80,8 \pm 21$ Ед. В целом тяжелые формы у детей протекали гладко с постепенным регрессом имеющейся клинической симптоматики. Длительность стационарного лечения у пациентов данной группы составила в среднем $9,7 \pm 1,9$ дня. Летальные случаи не регистрировались.

Развитие нетяжелой пневмонии при гриппе у детей характеризовалось малосимптомной клиникой, аналогичной обычному течению гриппозной инфекции. Отличительными признаками от неосложненного течения гриппа при этом служили длительность температурной реакции, а также наличие аускультативной симптоматики, свидетельствующей о наличии пневмонии (ослабление дыхания, появление влажных хрипов). Бо-

лее манифестная картина наблюдалась у детей с тяжелым течением пневмонии, ассоциированной с гриппом A(H1N1)/v, которая диагностировалась на $3,6 \pm 0,5$ сут от манифестации признаков гриппозной инфекции. При этом более половины детей поступали в стационар позднее 3-х суток от начала болезни. Проявления дыхательной недостаточности регистрировались у всех больных с тяжелым течением пневмонии, величина SpO_2 при поступлении составляла $90,4 \pm 1,7\%$, что требовало проведения респираторной поддержки. Чаще всего использовались неинвазивные методы респираторной поддержки: подача увлажненного кислорода через лицевую маску/назальные канюли или с помощью режима с постоянным положительным давлением в дыхательных путях – CPAP (continuous positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях). Лишь одному ребенку потребовалась механическая вентиляция легких. Пневмонический процесс чаще носил двусторонний характер с вовлечением нескольких сегментов, сочетаясь с клиникой бронхообструктивного синдрома. Синдром полиорганной недостаточности с церебральной, дыхательной дисфункцией и развернутой клиникой диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови отмечен у одного из наблюдаемых нами пациентов. Летальные случаи не регистрировались. Длительность стационарного лечения составила $19,4 \pm 8,6$ дня.

Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа показали, что наиболее близко связанным с тяжестью течения пандемического гриппа у пациентов детского возраста оказался уровень $TGF-\beta_1$ (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении данных о содержании в сыворотке крови ИЛ-10 (шаг 2), соотношения активности металлопротеазы-9 (ММП-9) к активности специфического тканевого ингибитора металлопротеаз (ТИМП) (шаг 3) и концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (шаг 4). При добавлении других показателей в дополнение к уже отобранному нарастания значимой прогностической мощности не отмечалось (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическое значение показателей в многофакторной предсказывающей модели тяжести течения гриппа A(H1N1)/v у детей

Показатель	Регрессионный коэффициент β	Относительный риск [95% доверительный интервал]	Уровень статистической значимости p
Содержание $TGF\beta_1$	$0,5 \pm 0,07$	36,57 [6,07; 13,5]	0,0000001
Содержание ИЛ-10	$0,22 \pm 0,04$	17,21 [5,14; 10,33]	0,000005
ММП-9/ТИМП	$0,18 \pm 0,06$	11,62 [4,58; 8,76]	0,003
Содержание ИЛ-4	$0,16 \pm 0,06$	14,12 [4,89; 9,5]	0,01

При анализе данной прогностической модели значение множественного коэффициента корреляции составило 0,95, что говорит о значительной линейной зависимости между факторами влияния и откликом (развитием пневмонии). Коэффициент детерминации (R^2), равный 0,902, свидетельствует о высокой степени соответствия регрессионной модели эмпирическим данным. Учетных факторов влияния на развитие пневмонии при гриппе A(H1N1)/v у детей ограниченное количество – четыре, соответственно, нормированный коэффициент детерминации практически не отличается от исходного 0,9. Данный факт также позволяет утверждать, что степень соответствия регрессии реальному процессу значительна [6]. Уровень значимости регрессионной модели $p < 0,00001$, что еще раз подтверждает высокую чувствительность и достоверность данной математической модели.

При расчете относительного риска исследуемых показателей выявлено, что наиболее высокий риск развития пневмонии при пандемическом гриппе в детском возрасте связан с TGF- β_1 (36,57, 95% доверительный интервал [6,07; 13,5]), и при его высоком уровне риск тяжелого течения гриппа A(H1N1)/v у детей возрастает в 36 раз, а при повышенном содержании в сыворотке крови ИЛ-10, ИЛ-4, соотношения ММП-9/ТИМП – в 17, 14 и 11 раз соответственно. Концентрация TGF- β_1 явилась наиболее значимым критерием в диагностике развития пневмонии при пандемическом гриппе у детей, так как вероятность положительного результата прогноза (чувствительность) составила 98,85 %, вероятность отрицательного прогноза (специфичность) – 97,30 %, относительная частота принятия безошибочных решений (безошибочность) – 98,14 %, а ложноотрицательный и ложноположительный ответ составили 1,15 и 2,70 % соответственно. Однако и исследование содержания ИЛ-10, ИЛ-4, соотношения ММП-9/ТИМП показали очень высокую прогностическую значимость, что также позволяет использовать данные показатели при диагностике пневмонии у детей.

Таким образом, содержание TGF- β_1 , ИЛ-10 и ИЛ-4 в сыворотке крови и изменение соотношения ММП-9/ТИМП при пандемическом гриппе у детей могут служить достоверными прогностическими критериями развития пневмонии. Значение выявленных нами лабораторных критериев в прогнозировании пневмонии у детей с гриппом имеет патогенетическое обоснование. Известно, что тяжелые и генерализованные формы инфекционного процесса сопровождаются синдромом системной воспалительной реакции (SIRS, systemic inflammatory response syndrome),

ключевую роль в развитии которой отводят гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Функцию ограничения воспалительной реакции и системного воспаления способна выполнять система компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome), направленная на ограничение гиперпродукции провоспалительных цитокинов [12]. Следовательно, повышенный синтез противовоспалительных цитокинов при тяжелых бактериальных инфекциях – позитивное явление, отражающее процесс затухания SIRS. Но можно ли только с этих позиций объяснить значимость выявленных нами противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в прогнозировании пневмонии у детей при гриппозной инфекции? Ряд исследований демонстрирует роль IL-10 не только как противовоспалительного цитокина, но и как главного компонента, нарушающего антибактериальную защиту легких при респираторном дистресс-синдроме, а также как иммуносупрессивного фактора, коррелирующего с неблагоприятным исходом при сепсисе [15]. Поэтому противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 у детей при гриппе могут отражать тяжесть инфекционного процесса и использоваться в качестве лабораторного предиктора развития пневмонии.

Уникальный характер биологической активности TGF- β_1 ярко проявляется в регуляции защитных реакций в ткани легких, вследствие чего этот лабораторный маркер может стать значимым в ранней диагностике пневмонии у детей с гриппом. Гиперактивация воспалительной реакции может привести к отеку, а в случае хронического воспаления – к фиброзу. Для нивелирования этого процесса существует механизм регуляции воспалительной реакции, связанный с продукцией TGF- β_1 в ткани легких. При этом TGF- β_1 , с одной стороны, ограничивает активацию клеток иммунной системы, не позволяя воспалительной реакции перейти в гиперергическую фазу, а с другой стороны, активирует метаболизм соединительной ткани для быстрого восстановления исходной структуры ткани и недопущения развития фиброобразования [3].

Проведенные исследования показали, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в сыворотке крови нарушается нормальное соотношение ММП (группа родственных по структуре цинкзависимых эндопептидаз, участвующих в деградации базальной мембраны и внеклеточного матрикса) и ТИМП, приводящее к развитию фиброза [1]. Повышение активности ММП-9 и нарушение ее отношения к активности ТИМП у детей с тяжелым течением гриппа может характеризовать интенсивность воспалительной реакции. Но

необходимо отметить, что уже на этой стадии патологического процесса изменение физиологического соотношения ММП9/ТИМП может явиться значимым фактором риска развития пневмонии и, в дальнейшем, фиброза легочной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Развитие пневмонии при гриппе А(H1N1)/v у детей в наибольшей степени определяется повышенным содержанием в сыворотке крови TGF- β_1 , ИЛ-10, ИЛ-4 и соотношения ММП-9/ТИМП.

2. Увеличение содержания TGF- β_1 в сыворотке крови служит наиболее достоверным прогностическим критерием развития пневмонии при пандемическом гриппе у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Биомед. химия. 2009. 55. 155–167.
2. Генне Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К. и др. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2011. 64 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб., 2008. 552 с.
4. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Грипп А/H1N1 как типичная эмергентная инфекция. СПб., 2009. 356 с.
5. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа А H1N1v в России // Вопр. вирусологии. 2010. (3). 4–9.
6. Михалевич И.М. Регрессионный анализ (использование в медицинских исследованиях с применением ППП Statistica). Иркутск, 2012. 32 с.
7. Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации: приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266 // Российская газета. 2003. 135.
8. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А H1N1 в Российской Федерации и в мире // Журн. микробиологии. 2010. (1). 3–10.
9. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Ерофеева М.К. и др. Грипп как проблема XXI века // Детские инфекции. 2009. (3). 3–9.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002. 312 с.
11. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных инфекций у детей. М., 2001. 16 с.
12. Bone R., Crodzin C., Balk R. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. 1997. 121. 235–243.
13. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. 2011. 53. (7). e25–e76.
14. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr. Crit. Care Med. 2005. 6. 2–8.
15. Steinhäuser M., Hogaboam C., Kunkel S. et al. IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense // J. Immunol. 1999. 162. 392–399.

FORECASTING OF DEVELOPMENT OF PNEUMONIA AT INFLUENZA A(H1N1)/v AT CHILDREN

Natalya Anatol'evna MIROMANOVA

Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672090, Chita, Gorkiy str., 39a

A research objective – identification of prognostic criteria of development of a pneumonia at influenza A(H1N1)/v at children. Material and methods. 161 children were surveyed. The basic group of the investigated was made by 87 children with the pneumonia, associated with a influenza A(H1N1)/v, comparison group – 74 children with an uncomplicated current of influenza A(H1N1)/v. 87 indicators (clinical, laboratory, tool) defined at all patients were included into multifactorial regression model. Results and discussion. Independent criteria of development of a pneumonia at influenza A(H1N1)/v are the increase of the content in serum of blood of the transformation growth factor- β_1 (TGF β_1), IL-10, IL-4 and parity change of metalloprotease-9 to its specific fabric inhibitor.

Key words: influenza, pneumonia, prognosis, children.

Miromanova N.A. – candidate of medical sciences, associate professor, head of the chair of children infections

АНАЛИЗ ОПЫТА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОБЩЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО СТВОЛА

**Виктор Николаевич МАТЮШОВ, Юрий Семенович СИНЕЛЬНИКОВ,
Илья Александрович СОЙНОВ, Игорь Анатольевич КОРНИЛОВ,
Станислав Николаевич ПРОХОРОВ, Олег Валерьевич ЧАЩИН,
Сергей Михайлович ИВАНЦОВ**

*ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина
Минздрава России
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

Цель исследования – анализ 15-летнего опыта хирургической коррекции общего артериального ствола. Материал и методы. Всего прооперированно 45 больных в возрасте от 5 месяцев до 18 лет ($10,28 \pm 6,15$ месяцев), пациентов мужского пола 21, женского – 24. Результаты. Выполнена радикальная коррекция без вмешательства на трупном и атриовентрикулярных клапанах 35 пациентам (76,1 %), с пластикой задней некоронарной створки трупного клапана – в 4 случаях (8,7 %), с пластикой на трупном и атриовентрикулярных клапанах – в 7 случаях (15,2 %). Гомографты использованы у 12 пациентов (26,1 %), ксенографты – 34 больным (73,9 %). Летальность в госпитальном периоде – 28,3 % (13 случаев), в 1998–2009 гг. она составляла 31,4 %, в 2010–2012 гг. уменьшилась до 18,2 %. Из осложнений в 28 случаях (у 60,9 % пациентов) наблюдались сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, у 10 (21,7 %) – нарушения сердечного ритма, у 6 (13,0 %) – полиорганная недостаточность, у 4 (8,7 %) – резидуальная легочная недостаточность. Из 32 пациентов с благополучным исходом в госпитальном периоде спустя 5 лет были живы 29, актуарная выживаемость составила 90,6 %. Из 24 пациентов реоперация была выполнена 13 больным (54,2 %), из них в 10 случаях (41,7 %) было сделано по одной повторной операции, в 2 случаях (8,3 %) – по 2 операции, одному пациенту (4,2 %) было выполнено 4 реоперации.

Ключевые слова: общий артериальный ствол, трупный клапан, хирургическая коррекция, актуарная выживаемость, реоперации.

Общий артериальный ствол (ОАС) представляет собой относительно редкий врожденный порок сердца, при котором один артериальный сосуд с одним полулунным (трупным) клапаном отходит от нормально сформированных желудочков и обеспечивает коронарное, легочное и системное кровообращение [1, 3–6].

ОАС выявляется с первых дней жизни из-за выраженной сердечной недостаточности и легочной гиперволемии. В то же время следует отметить незначительное количество сообщений в

отечественной литературе об особенностях диагностики и лечения данной патологии, в частности, практически отсутствуют работы по оценке клинической эффективности хирургической коррекции ОАС с учетом анатомической формы порока и исходного состояния трупного клапана. В связи с этим актуальным представляется проведение исследований, направленных на изучение отдаленных результатов хирургического лечения ОАС.

Матюшов В.Н. – аспирант, младший научный сотрудник Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей, e-mail: matiouchov@mail.ru

Синельников Ю.С. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. кардиохирургическим отделением врожденных пороков сердца (новорожденные дети), e-mail: ysinelnikov@mail.ru

Сойнов И.А. – аспирант, младший научный сотрудник Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей, e-mail: soinosol@yandex.ru

Корнилов И.А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией искусственного кровообращения, e-mail: i_kornilov@nrcirp.ru

Прохоров С.Н. – к.м.н., зав. детского отделения анестезиологии-реанимации, e-mail: psn_sib@mail.ru

Чащин О.В. – к.м.н., врач-хирург Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей, e-mail: chahcina@rambler.ru

Иванцов С.М. – к.м.н., научный сотрудник Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей, e-mail: ivancov_s@mail.ru

Цель исследования – анализ 15-летнего опыта хирургической коррекции общего артериального ствола в Центре детской кардиохирургии и хирургии новорожденных ФГБУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения (НИИПК) им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты хирургического лечения ОАС, проведенного в Центре детской кардиохирургии и хирургии новорожденных ФГБУ НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России за период с 1998 по 2013 г.

До начала лечения проводили комплексное обследование больных, при этом наиболее диагностически ценную информацию об анатомии порока удавалось получить, используя имеющиеся эхокардиоскопические методы обследования (трансторакальное, чреспищеводное). Ультразвуковое обследование выполняли на аппарате HP Vivid 7 с трансторакальным и транспищеводным датчиком («General Electric», США).

В ряде случаев для уточнения анатомии порока и оценки внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения выполняли ангиокардиографию на ангиографических комплексах фирмы «General Electric» – моноплановой ангиографической установке «Advantex» LCV и двухплановой установке «Advantex» LC/LP. Также с целью уточнения анатомии порока проводили исследование на мультиспиральном компьютерном томографе «General Electric» Light Speed VCT.

Изучали течение послеоперационного периода по уровню летальности, частоте осложнений. В отдаленном периоде анализировали частоту выполнения реопераций. Также оценивали состояние неоаортального клапана и графта после коррекции по показателям градиента давления ЛЖ/Ао (левый желудочек/аорта), ПЖ/ЛА (правый желудочек / легочная артерия) и регургитации, конечно-диастолического объема левого желудочка и фракции выброса ФВ после коррекции.

Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 с учетом поправки Йейтса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений. Для оценки различий значений количественных показателей в разных группах после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова–Смирнова применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок

или непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Для определения наличия количественной характеристики выраженности связи между частотой летальных исходов и осложнений, а также свободой от реопераций, с одной стороны, и клинико-лабораторными, инструментальными параметрами и типом использованного трансплантата – с другой, был проведен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (r_s). При этом оценку качественных показателей проводили по системе: 1 – есть, 0 – нет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Центре детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ФГБУ НИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России за период с 1998 по 2013 г. прооперировано 45 больных в возрасте от 5 месяцев до 18 лет (средний возраст на момент первичной операции составил $10,28 \pm 6,15$ месяцев), пациентов мужского пола 21, женского – 24.

Наиболее часто выполнена радикальная коррекция ОАС без вмешательства на трупальном и атриовентрикулярных клапанах – 35 пациентам (76,1 %); с пластикой задней некоронарной створки трупального клапана – в 4 случаях (8,7 %); в остальных 7 случаях (15,2 %) – с пластикой на трупальном и атриовентрикулярных клапанах.

У 12 пациентов (26,1 %) были использованы гомографты, в остальных случаях (34 больным, 73,9 %) – ксенографты, из них Кемерово АВ – в 4 случаях (11,8 %), БиоЛаб – в 13 случаях (38,2 %), Contegra – в 17 случаях (50 %).

Летальность во всей выборке больных в госпитальном периоде составила 28,3 % (13 случаев). Ретроспективный анализ динамики этого показателя свидетельствовал, что в 1998–2009 гг. уровень летальности при хирургическом лечении ОАС составлял 31,4 %, в последние годы (2010–2012 гг.) значение показателя существенно уменьшилось, составив 18,2 %.

Среди осложнений наиболее часто наблюдалась сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность – в 28 случаях (у 60,9 % пациентов), на втором месте по частоте – различные нарушения сердечного ритма (у 10 пациентов, 21,7 %). Отмечалась и полиорганная недостаточность, обусловленная нарушением функции других систем, кроме сердечно-сосудистой и дыхательной, – у 6

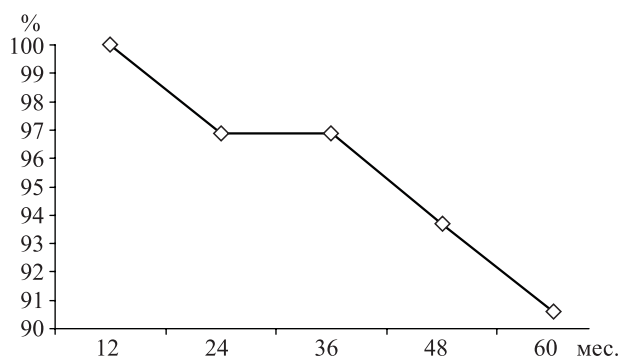


Рис. 1. Актуарная выживаемость больных после хирургической коррекции ОАС (по оси абсцисс — срок с момента выполнения операции, по оси ординат — доля выживших пациентов)

пациентов (13,0 %). Резидуальная легочная гипертензия выявлена у 4 больных (8,7 %). Кроме того, в отдельных случаях возникали кровотечения, пневмония, инфекционный эндокардит, экссудативный перикардит, невропатия, кишечная непроходимость, всего 8 случаев (17,4 %).

Оценка актуарной выживаемости больных в отдаленном периоде показала, что из 32 пациентов с благополучным исходом в госпитальном периоде спустя 5 лет были живы 29 человек (90,6 %) (рис. 1).

Для оценки частоты выполнения реопераций анализировали данные больных, которые были прооперированы до 2010 г. с благополучным исходом. Из 24 таких пациентов реоперация выполнена 13 (54,2 %), из них в 10 случаях (41,7 %) сделано по одной повторной операции, в 2 случаях (8,3 %) — по две, одному пациенту (4,2 %) выполнено 4 реоперации.

Оценка гемодинамических показателей в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствовала, что наиболее выраженной была динамика показателя ПЖ/ЛА, уровень которого значимо ($p < 0,05$) возрос — с $12,3 \pm 5,6$ до $25,6 \pm 10,2$ мм рт. ст. Величина систолического градиента ЛЖ/Ао увеличилась незначительно

(с $7,95 \pm 2,76$ до $10,32 \pm 3,10$ мм рт. ст.). Следует отметить, что величина фракции выброса до операции составляла $65,2 \pm 5,7$ % и несколько повысилась после операции (до $74,4 \pm 6,9$ %), хотя и недостоверно.

Для оценки факторов, влияющих на исходы лечения в госпитальном периоде, а также на выполнение реопераций в отдаленном периоде, был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице. Как видно, частота летального исхода была прямо связана с использованием ксенографта, т.е. вероятность благоприятного исхода повышается при использовании аллогرافта. Кроме того, с повышением величины фракции выброса частота летального исхода снижалась. Частота осложнений также прямо коррелировала с использованием ксенографта и наличием трехстворчатого клапана. Кроме того, этот показатель был отрицательно связан с применением аллогرافта и величиной фракции выброса. Наконец, свобода от реопераций отрицательно зависела от применения ксенографтов и количества створок на трупальном клапане.

Безусловно, следует учесть относительно небольшой размер выборки, который, по нашему мнению, не позволяет выявить наличие достоверных коэффициентов корреляции средней силы (от 0,30 и выше), характеризующих взаимосвязи других показателей состояния больных, которым было проведено хирургическое лечение ОАС.

Оценка свободы от реопераций показала, что из 24 оперированных пациентов в течение трех лет были реоперированы четверо, в течение 5 лет — 8 человек, свобода от реопераций составила соответственно 16,7 и 83,7 % (рис. 2). Из 10 пациентов, которые наблюдались в течение 10 лет, реоперированы шестеро (60 %), свобода от реопераций — 40 %.

Накопленный к настоящему времени опыт хирургического лечения ОАС свидетельствует, что одним из наиболее значимых операционных рисков является легочная гипертензия, которая

Таблица

Статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена для показателей пациентов, которым проводилось хирургическое лечение ОАС

Показатель	Летальный исход		Частота осложнений		Свобода от реопераций	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Использование ксенографта	0,32	0,011	0,29	0,004	−0,31	0,012
Использование аллогرافта			−0,25	0,011	0,35	0,042
Количество створок трупального клапана (наличие 3 створок)			0,31	0,028	−0,25	0,031
Фракция выброса	−0,24	0,002	−0,30	0,008		

Примечание. r_s — коэффициент корреляции Спирмена; p — уровень достоверности коэффициента корреляции.

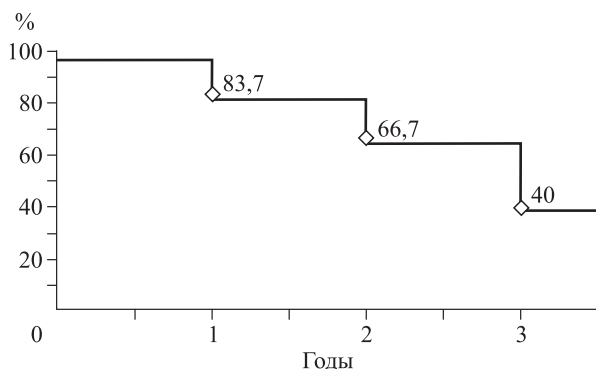


Рис. 2. Свобода от реопераций после хирургического лечения ОАС (по оси абсцисс – время, по оси ординат – доля больных, которым не потребовались повторные операции)

значительно влияет на показатель летальности [6, 14]. Так, С.В. Горбачевский при определении операбельности порока считает, что необходимо комплексно оценивать состояние легочного круга кровообращения в соотношении с характеристиками системного кровообращения. Рекомендуемые показатели: отношение общего легочного сопротивления к общему периферическому менее 0,65, отношение легочного кровотока к системному более 1,5, артериовенозный сброс более 45 %, насыщение артериальной крови более 86 %. При более тяжелых показателях гемодинамики возможны либо III–IV стадии (по классификации Heath – Edwards), либо II–III стадии, но с резкой гипертрофией меди – свыше 30 % [2, 3]. L.D. Thompson et al. опубликовали результаты хирургического лечения пациентов с ОАС в возрасте до одного месяца (средний возраст 10 дней). Показана величина операционной летальности 5 % с хорошей отдаленной выживаемостью (92 %) в течение одного года наблюдения. В этом случае фактор легочной гипертензии не влиял на характер полученных результатов [13]. С.В. Горбачевский и др. приводят показатель летальности 36 % при хирургической коррекции ОАС с высокой легочной гипертензией [2].

В нашем исследовании общий уровень летальности во всей выборке больных с ОАС в госпитальном периоде составил 28,3 % (13 случаев), при этом отмечено его существенное снижение – с 31,4 % в 1998–2009 гг. до 18,2 % в 2010–2012 гг.

У большинства прооперированных больных были отмечены те или иные осложнения, в ряде случаев – несколько осложнений у одного больного. По нашим данным, наиболее часто наблюдалась сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность (у 60,9 % пациентов). Кроме того, отмечались: нарушения сердечного ритма – в 21,7 %, полиорганная недостаточность –

в 13,0 %, резидуальная легочная гипертензия – в 8,7 % случаев.

Henaine R. et al. сообщили о 153 пациентах, которые подверглись операции по поводу ОАС. В эту серию были включены 9 больных, перенесших вмешательство на клапане во время первичной операции (вальвулопластика в 6 случаях, замена клапана – в 3 случаях). Отмечено 4 случая ранней смерти, у 2 больных нативный клапан успешно функционировал впоследствии. Рассматривая факторы, определяющие вероятность повторной операции, авторы показали, что изначально умеренно или сильно выраженная регургитация трупального клапана является фактором риска последующей повторной операции (замены клапана) [10].

Kaza A.K. et al. оценивали состояние клапана в отдаленном периоде и «свободу от повторной операции или замены клапана» у таких больных независимо от возраста выполнения коррекции клапана при общем артериальном стволе. Исследователи показали, что выполненная первая операция – замена трупального клапана – сама по себе является важнейшим фактором риска смерти в отдаленном периоде [11].

Проведенный в рамках нашего исследования анализ взаимосвязей ряда факторов и вероятности летальных исходов, а также частоты реопераций в отдаленном периоде показал, что летальный исход более вероятен при использовании ксенографта, тогда как применение аллогرافта повышает вероятность благоприятного исхода. Продемонстрирована прогностическая значимость эхокардиографических показателей в отношении летальности и вероятности развития осложнений, которые, как было показано, связаны с начальной величиной фракции выброса и количеством створок на трупальном клапане: наличие 3 створок повышает вероятность неблагоприятного исхода и развития осложнений, снижая в то же время свободу от реопераций.

Частота выполнения реопераций в рамках нашего исследования составила 54,2 %, из них 41,7 % пациентов проведено по одной повторной операции, 8,3 % – по 2 операции, 1 больному (4,2 %) выполнено 4 реоперации. Наши данные согласуются с результатами других авторов, при этом большинство специалистов полагают, что, несмотря на неудовлетворенность текущими результатами, следует ожидать, что примерно половине пациентов потребует повторная операция в течение 10 лет. При этом выполнение операции на трупальном клапане не увеличивает краткосрочный и среднесрочный риск смертности [9].

Полагают, что ранние повторные операции по поводу стеноза легочной артерии или конду-

ита выводного тракта являются наиболее частым вмешательством после хирургического лечения общего артериального ствола в неонатальном и раннем детском возрасте с использованием аллотрансплантатов [5, 8]. М.Н. Danton et al. провели сравнительный анализ отдаленных результатов у пациентов, которые подверглись коррекции порока с применением методики прямого анастомоза, аллогraftа и ксенографта. В группе больных, оперированных по методике Barbero-Marcial, «свобода» от интервенции к 10-му году жизни составила $89 \pm 10 \%$, при применении кондуита – $56 \pm 10 \%$ [8].

Очевидно, что важнейшим фактором эффективности лечения пациентов с ОАС и улучшения отдаленных результатов является амбулаторное наблюдение пациентов данной группы. После операции ребенок должен находиться под наблюдением детского кардиолога, при этом должен проводиться контроль за состоянием легочной циркуляции и функцией артериального клапана.

Lund A.M. et al. показали, что из 156 больных (средний возраст при первичной операции составил 14 дней) повторные вмешательства выполнены в 109 случаях. Наиболее часто потребовалось проведение интервенционного вмешательства – у 73 больных (дилатация кондуита/стентирование – у 29 пациентов, дилатация/стентирование легочной артерии – в 31 случае, оба типа вмешательств – в 13 случаях), реоперация на кондуите выполнена 36 пациентам. Авторы констатируют, что значение показателя свободы от любых повторных вмешательств у прооперированных больных составило $68 \pm 4 \%$ спустя 1 год и $48 \pm 5 \%$ через 2 года после лечения [12].

Оценка использования различных типов трансплантатов в рамках нашего исследования показала, что применение аллогraftов сочетается со снижением частоты осложнений в госпитальном периоде и повышением уровня свободы от реопераций. Следует отметить, что исследования преимуществ и недостатков различных типов трансплантатов интенсивно проводятся в последние годы. Так, Curi-Curi P. et al. сообщают об опыте первичных операций при общем артериальном стволе с применением ткани Dacron для создания кондуита в качестве альтернативы процедуре использования гомотрансплантатов. Общая летальность составила 6,6 % (1 смерть в результате тяжелой легочной гипертензии). При среднем сроке наблюдения 31 мес. (диапазон 6–51 мес.) не отмечено случаев летального исхода, актуарная 5-летняя выживаемость составила 93,4 %. У 3 из 14 больных развился стеноз кондуита из Dacron, но только в одном случае выполнены интервенционные процедуры, включая чрескожную бал-

лонную дилатацию со стентированием, что было обусловлено гипоплазией легочной артерии. Доля пациентов без повторных хирургических или чрескожных вмешательств, вследствие обструкции выводного тракта правого желудочка, в течение 5 лет составила 86 %. Авторы делают заключение об удовлетворительных среднесрочных результатах при использовании кондуита из Dacron. В целом исследователи полагают, что, несмотря на неудовлетворенность текущими результатами, следует ожидать, что примерно половине пациентов после хирургического лечения ОАС требуется повторная операция в течение 10 лет. В то же время выполнение операции на трупальном клапане не увеличивает краткосрочный и среднесрочный риск смертности [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о постепенном повышении клинической эффективности и безопасности хирургического лечения общего артериального ствола в течение последних лет. Полученные данные позволяют обратить внимание на некоторые факторы, которые можно рассматривать в качестве критериев прогноза исходов лечения в раннем периоде и вероятности выполнения повторных хирургических вмешательств в отдаленном периоде.

Очевидно, что актуальным является проведение дальнейших комплексных исследований возможностей и особенностей хирургической коррекции ОАС с учетом анатомической формы порока, исходного состояния трупального клапана, типа используемых трансплантатов, результаты которых, полученные на основании использования современных методов диагностики и принципов доказательной медицины, позволят в дальнейшем научно обосновать пути совершенствования тактики ведения таких пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Ким А.И., Рогова Т.В. и др. Сложные варианты общего артериального ствола. Возможности диагностики // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. (3). 62–68.
2. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Многоэтапная гемодинамическая коррекция врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком и исходной легочной гипертензией // Сердечно-сосудистая хирургия. 2006. (3). 72–73.
3. Горбачевский С.В., Белкина М.В., Колединский Д.Г. и др. Инвазивный мониторинг давления в легочной артерии – объективный метод оценки

степени тяжести легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца // Детские болезни сердца и сосудов. 2006. (4). 72–77.

4. Горбатов Ю.Н., Синельников Ю.С., Наберухин Ю.Л. и др. Отбор пациентов, нуждающихся в замене экстракардиальных правосторонних кондуитов: объем предоперационного обследования, показания к повторным операциям // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. (3). 13–16.

5. Bohuta L., Hussein A., Fricke T.A. et al. Surgical repair of truncus arteriosus associated with interrupted aortic arch: long-term outcomes // Ann. Thorac. Surg. 2011. 91. (5). 1473–1477.

6. Chiaw T.H., San T.R., Le T.J. An adult with truncus arteriosus and unilateral pulmonary hypertension // Congenit. Heart Dis. 2007. 2. (6). 433–437.

7. Curi-Curi P., Cervantes J., Souly M. et al. Early and midterm results of an alternative procedure to homografts in primary repair of truncus arteriosus communis // Congenit. Heart Dis. 2010. 5. (3). 262–270.

8. Danton M. H., Barron D. J., Stumper O. et al. Repair of truncus arteriosus: a considered approach to

right ventricular outflow tract reconstruction // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. 20. 95–104.

9. Hawkins J.A., Kouretas P.C., Holubkov R. et al. Intermediate term results of repair for aortic, neo-aortic, and truncal valve insufficiency in children // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. 133. 1311–1317.

10. Henaine R., Azarnoush K., Belli E. et al. Fate of truncal valve in truncus arteriosus // Ann. Thorac. Surg. 2008. 85. 172–178.

11. Kaza A.K., Burch P.T., Pinto N. et al. Truncal valve repair // Ann. Thorac. Surg. 2010. 90. 1307–1312.

12. Lund A.M., Vogel M., Marshall A.C. et al. Early reintervention on the pulmonary arteries and right ventricular outflow tract after neonatal or early infant repair of truncus arteriosus using homograft conduits // Am. J. Cardiol. 2011. 108. (1). 106–113.

13. Thompson L.D., McElhinney D.B., Reddy M. et al. Neonatal repair of truncus arteriosus: continuing improvement in outcomes // Ann. Thorac. Surg. 2001. 72. 391–395.

14. Xu Z.W., Shen J. Repair of truncus arteriosus: choice of right ventricle outflow reconstruction // J. Card. Surg. 2010. 25. (6). 724–749.

THE ANALYSIS OF TRUNCUS ARTERIOSUS SURGERY EXPERIENCE

**Viktor Nikolaevich MATUSHOV, Yuri Semenovitch SINELNIKOV,
Il'ya Aleksandrovich SOYNOV, Igor Anatol'evich KORNILOV,
Stanislav Nikolaevich PROKHOROV, Oleg Valer'evich CHASHCHIN,
Sergey Mikhaylovich IVANTSOV**

*Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15*

The study purpose is analysis of 15 years experience of truncus arteriosus surgical correction. Materials and methods. Total 45 patients at the age of 5 months to 18 years ($10,28 \pm 6,15$ months), 21 – male patients, 24 female were operated. Results. The radical correction of trunkal and atrio-ventricular valves without intervention was carried out at 35 patients (76.1 %), surgeries with the plastic reconstruction of rear wing trunk non-coronary valve – in 4 cases (8.7 %), and operations with plastic reconstruction of trunkal and atrio-ventricular valves – in 7 cases (15.2 %). Homografts were used in 12 patients (26.1 %), xenografts – in 34 patients (73.9 %). Mortality within the hospital period was 28.3 % (13 cases), it was 31.4 % in 1998–2009, and it decreased to 18.2 % in 2010–2012. The cardiovascular and respiratory failure were revealed in 28 cases (60.9 % of patients), cardiac arrhythmias – in 10 patients (21.7 %), multiple organ failure – in 6 patients (13.0 %), residual pulmonary hypertension in 4 patients (8.7 %). 29 patients were alive after 5 years period among 32 patients with a favorable outcome in the hospital, the actuarial survival rate was 90.6 %. The reoperation was performed at 13 patients (54.2 %) from the 24 patients, among them the one reoperation was performed in 10 cases (41.7 %), the 2 reoperations were carried out in two cases (8.3 %), one patient (4.2 %) over went 4 reoperations.

Key words: truncus arteriosus, trunkal valve, surgical correction, the actuarial survival rate, reoperation.

Matyushov V.N. – postgraduate student, junior researcher of the center for pediatric cardiosurgery and neonatal surgery, e-mail: matiouchov@mail.ru

Sinelnikov Yu.S. – doctor of medical sciences, leading researcher, head of newborn cardiac surgery unit, e-mail: ysinelnikov@mail.ru

Soynov I.A. – postgraduate student, junior researcher of the center for pediatric cardiosurgery and neonatal surgery, e-mail: soinosol@yandex.ru

Kornilov I.A. – candidate of medical sciences, head of department of cardiopulmonary bypass, e-mail: i_kornilov@nricp.ru

Prokhorov S.N. – candidate of medical sciences, head of department of anesthesiology, e-mail: psn_sib@mail.ru

Chashchin O.V. – candidate of medical sciences, surgeon of the center for pediatric cardiosurgery and neonatal surgery, e-mail: chahcina@rambler.ru

Ivantsov S.M. – candidate of medical sciences, researcher of the center for pediatric cardiosurgery and neonatal surgery, e-mail: ivancov_s@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ СТРЕССОМ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СОТРУДНИКОВ СЛЕДСТВЕННОГО КОМИТЕТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ ПСИХОЛОГО-ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА САМОРЕГУЛЯЦИИ И САМОВОССТАНОВЛЕНИЯ

Елена Сергеевна ЧЕРКАСОВА

*Новосибирский филиал ФГКОУ ДПО Институт повышения квалификации
Следственного комитета РФ
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 74*

Целью данного исследования явилась необходимость создания психотехнологии управления стрессом на основе саморегуляции и самовосстановления, объектом – категория здоровых лиц, сотрудников Следственного комитета Российской Федерации, деятельность которых связана с интенсивными психоэмоциональными нагрузками. Методики исследования – капнография, пульсоксиметрия, психометрия. Разработанная и предложенная психолого-психофизиологическая модель саморегуляции и самовосстановления позволяет при значительном снижении трудозатрат на коррекцию и адаптацию получить результаты, лежащие в плоскости самопомощи и саморегуляции за счет комплексного подхода к проблеме преодоления синдрома эмоционального выгорания и избыточного стресса.

Ключевые слова: психотехнология, синдром эмоционального выгорания, гипервентиляционный синдром, психогенная одышка, нейрореспираторное биоуправление, саморегуляция, самовосстановление.

Необходимость внедрения психотехнологий управления стрессом и эмоциональным состоянием продиктована проблемой возрастающих эмоциональных и информационных перегрузок у сотрудников Следственного комитета (СК) РФ. Технологии управления стрессом включают эмоциональную устойчивость, способность выдерживать длительную и разную по интенсивности психологическую и психофизиологическую нагрузку, навыки адекватного оценивания эмоционального состояния окружающих, развитый социальный интеллект, способность оказывать правильное и адекватное эмоциональное воздействие в ходе проведения предварительного следствия.

Для служащих, чья профессиональная деятельность заключается в работе с людьми (врачи, учителя, социальные работники, сотрудники правоохранительных органов, пожарные и спасатели) характерно развитие синдрома эмоционального выгорания (СЭВ). Особенно подвержены развитию СЭВ лица, имеющие повышенное чувство ответственности, переживающие по поводу своих профессиональных навыков, склонные к альтруистическому поведению и стремящиеся быть полезными. Современное состояние вопроса заключается в том, что СЭВ является симптомокомплексом, который развивается в результа-

те истощения адаптационных резервов психики [10]. СЭВ можно рассматривать как динамический психофизиологический процесс, имеющий ряд стадий в своем течении [4, 5]. В результате развития СЭВ происходит ряд изменений в психике, способных, с одной стороны, деформировать личность, а с другой – индуцировать целый спектр психосоматических заболеваний, к которым относится гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и другие заболевания. К одному из первых проявлений СЭВ относится феномен уплощения эмоций, происходит уменьшение их выраженности, снижение интереса к работе, развиваются халатность, равнодушие, возрастает раздражительность и агрессивность по отношению к окружающим, что связано с основной профессиональной деятельностью [2].

Хорошо известно, что человек, находящийся в условиях хронического стресса, испытывает тревогу и депрессию чаще всего в скрытой форме. Оставаясь внешне относительно спокойным, он может испытывать весь спектр негативных эмоций. Пребывая в этом состоянии продолжительное время, человек начинает искать пути выхода из него. Это может приводить к выбору деструктивных копинг-стратегий, таких как игромания или алкоголизм. Тем самым индивид подвергает

свое здоровье еще большему риску. В итоге ухудшается качество жизни и работоспособность, что в свою очередь влечет за собой неблагоприятные социально-экономические последствия для общества в целом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе были исследованы психофизиологические проявления СЭВ у сотрудников СК РФ, проходящих курсы повышения квалификации в Новосибирском филиале ФГБУ ДПО Институт повышения квалификации Следственного комитета РФ. Были выбраны здоровые лица, сотрудники Следственного комитета РФ: 64 мужчины и 17 женщин (81 человек) в возрасте от 22 до 47 лет.

Все исследовательские мероприятия, представленные в качестве результатов данной работы, выполнены с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека», все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании. Использованы методики капнографии, пульсоксиметрии, психометрические методики (Кетелл, Леонгард–Шмишек, госпитальная шкала депрессий (HARDS), Жанет Тейлор, Спилбергер–Ханин).

У обследуемых в течение 5 мин производили запись дыхания при помощи диагностического комплекса «Control CO₂ Monitor» (ООО ДСС, Россия), разработанного на базе медицинского капнометра «Микон» (Россия). Воздухозаборная трубка капнометра располагалась у входа в носовую полость и фиксировалась при помощи гарнитуры с наушниками. Капнометр проверяли эталонными газовыми смесями (ГОСТ 8.578-2002, ПГС-сервис, Россия). Определяли концентрацию CO₂ в конечном объеме выдыхаемого воздуха в об. % (FetCO₂) и частоту дыхания (*f*). По каждому циклу автоматически рассчитывали отношение времени выдоха к общему времени дыхатель-

ного цикла (RCO₂). Для оценки респираторного ритма использовали величину коэффициента вариабельности временного отрезка той части дыхательного цикла, при которой концентрация CO₂ выше 0,3 %. Данная часть капнограммы соответствует выдоху и последующей за ним паузе (если таковая имеет место). Отношение длительности выдоха и паузы ко всему времени дыхательного цикла (т.е. RCO₂) отражает его структуру. Дополнительно рассчитывали показатель CVRCO₂ (коэффициент вариации) по формуле: $CVRCO_2 = SD/M \times 100 \%$, где *SD* – среднееквадратичное отклонение, *M* – средняя величина RCO₂.

Показатель CVRCO₂ позволял оценивать аритмичность дыхания. Также рассчитывали коэффициент доктора Фрида (отношение *f* к FetCO₂) [6] и коэффициент психогенной одышки (КПО) [3, 7], рассчитываемый по формуле: $KPO = (CVRCO_2 \times f) / FetCO_2$.

Важное значение придавалось условиям исследования, которое проводилось в комфортных условиях специализированного кабинета. Во время капнографии испытуемым предлагалось фиксировать свое внимание на бессюжетной картине с нейтральными красками нейтральных тонов. Параллельно записи капнограммы проводилась регистрация частоты пульса и насыщения (сатурации) кислородом артериальной крови (SpO₂) при помощи портативного пульсоксиметра «Nonin» («Nonin Medical, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа результатов обследуемые были разделены на 2 группы на основании величины FetCO₂. В группу 1 вошли 68 человек (56 мужчин и 12 женщин) с показателем FetCO₂ в пределах нормы (4,5–5,5 об. %), в группу 2 – 13 человек (8 мужчин и 5 женщин) с показателем FetCO₂ ниже нормы (< 4,5 об. %).

Из табл. 1 с результатами исследования стресса методом капнографии следует, что группы

Таблица 1

Результаты исследования стресса методом капнографии (*M* ± *SD*)

Параметр	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Возраст, лет	28,0 ± 5,8	27,9 ± 4,6	0,93
Частота дыхания, мин ⁻¹	13,81 ± 3,28	16,36 ± 3,54	0,01
Коэффициент доктора Фрида	2,85 ± 0,68	3,80 ± 0,78	0,00
Время выдоха (TCO ₂), с	2,98 ± 0,70	2,47 ± 0,56	0,02
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	71,42 ± 10,85	81,53 ± 3,84	0,00
Насыщение крови кислородом (SpO ₂), %	97,19 ± 1,16	98,00 ± 1,00	0,02
FetCO ₂	4,93 ± 0,30	4,30 ± 0,11	> 0,05
Коэффициент психогенной одышки	25,23 ± 7,93	32,69 ± 10,15	0,00

достоверно различаются по ряду показателей. Частота дыхания и сердечных сокращений лиц группы 2 выше, чем группы 1, что позволяет косвенно судить об их относительно более высоком симпатическом тоне, а более высокое значение SpO_2 – об относительно большей оксигенации. Меньшая величина показателя TCO_2 у лиц группы 2 свидетельствует об изменении структуры их дыхательного цикла с тенденцией к уменьшению времени выдоха. Величина КПО у обследованных группы 2 значительно больше, чем у лиц группы 1, что говорит о тенденции к формированию у них психогенной одышки. Таким образом, можно сделать заключение о наличии признаков гипервентиляционного синдрома у лиц, входящих в группу 2. Повышенный симпатический тонус в сочетании с гипервентиляционным синдромом свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов при длительном пребывании в условиях стресса.

При сравнении групп по данным психометрических тестов не было получено достоверных различий. Тем не менее из всей массы обследованных было выделено 4 человека с величиной КПО выше условных границ нормы ($> 42,4$), т.е. с наличием ярко выраженного гипервентиляционного синдрома. Анализ данных психометрических тестов у данных субъектов показал наличие ряда существенных симптомов, говорящих о серьезных изменениях в психике. Результаты тестирования по Кеттелл (фактор Q4 – уровень суммарной фрустрационной напряженности) показали отсутствие склонности к внутреннему напряжению, проявлению беспокойства и низкие показатели фрустрационной напряженности. Тест на выявление личностных акцентуаций по Леонгарду–Шмишеку показал, что значения тревожной акцентуации находятся в пределах, не превышающих порог выраженности. Оценка по госпитальной шкале депрессий (HARDS) выявила наличие (у двух из четырех субъектов) клинически или субклинически выраженную тревогу и депрессию, оценка уровня тревожности по Жанет Тейлор – среднего с тенденцией к высокому уровню тревожности, уровней реактивной и личностной тревожности по Спилбергеру–Ханину – умеренных с тенденцией к высоким уровням тревожности по обоим параметрам, уровня эмоционального фона по методике «Self Assessment Manikin» – нейтрального эмоционального настроения с тенденцией к снижению. Эти четыре человека в результате психоэмоциональных перегрузок приобрели все признаки данных состояний. Кроме того, у них развилась психогенная одышка, что указывает на срыв адаптационных процессов в условиях постоянного эмоциональ-

ного стресса. Таким образом, физиологический метод дыхательной капнографии может использоваться для объективного выявления признаков пребывания в условиях стресса. Неполное совпадение данных психометрии и капнографии отражает сложность процессов осознания собственного эмоционального состояния на фоне постоянного стресса.

При психологическом изучении личности сотрудников СК РФ выявлены акцентуации характера, оказывающие свое негативное влияние на стрессоустойчивость, прежде всего к ним относится акцентуация циклотимии, имеющая выраженные показатели у 89 % сотрудников из числа общей группы в 81 человек. Свойственные частые периодические смены настроения, а также зависимость от внешних событий меняют манеру общения с окружающими людьми. Весь массив циклоидов можно условно разделить по описываемым симптомам и наблюдаемому поведению на два варианта. Типичные циклоиды обычно внешне производят впечатление гипертимных, но затем в процессе профессиональной деятельности проявляют вялость, упадок сил, обычная деятельность может потребовать от них непомерных усилий. Бойкость сменяется апатией, вялостью, падением аппетита, бессонницей или, наоборот, сонливостью. На управленческие проявления и замечания реагируют раздражением, не исключены грубость и гнев. Но, в глубине души, впадают при этом в уныние, глубокую депрессию, нельзя исключить суицидальные попытки. Работают неровно, случившиеся упущения наверстывают с трудом, порождают в себе отвращение к профессиональной деятельности. У лабильных циклоидов фазы смены настроения обычно короче, чем у типичных циклоидов. Плохие дни отмечаются более насыщенными дурным настроением, чем вялостью. В период подъема выражены желания иметь друзей, быть в компании, активно выполнять профессиональную деятельность. Настроение влияет на самооценку: если настроение хорошее – самооценка может быть вплоть до неадекватно завышенной, если плохое – вплоть до депрессивных проявлений.

Другой представленной в 43,6 % акцентуацией является дистимия, проявляющаяся в пессимистическом отношении к будущему, заниженной самооценкой, а также низкой контактностью, молчаливостью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщенные данные свидетельствуют о необходимости внедрения в практику работы психологов СК РФ психолого-психофизиоло-

Таблица 2

Психолого-психофизиологическая модель саморегуляции и самовосстановления сотрудников СК РФ

Компонентный состав модели	Включенные техники и методики
1. Уровень объективизации профессионального стресса у сотрудников СК РФ	
Психологические методы	Включенное стандартизированное наблюдение
	Стандартизированные самоотчеты выявления психологических симптомов профессионального стресса: – госпитальная шкала тревоги и депрессии (HARDS); – методика измерения уровня тревоги Ж. Тейлор; – диагностика депрессии Д. Бернса; – шкала тревожности Ч.Д. Спилбергера–Ханина (STAI)
	Психологическое тестирование по опросникам: – «Базовые характеристики личности» (Г. Айзенка EPI, Eysench Personality Inventory); – «Тест-опросник определения акцентуаций характера Леонгарда–Шмишека»
Психофизиологический метод	Аппаратурная методика: – нейрореспираторный метод; – психологическая интерпретация зарегистрированных физиологических параметров
2. Уровень психологического консультирования и обучения с участием психолога	
Психологические методы	Психологическое консультирование по итогам проведенного исследования и включенного стандартизированного наблюдения; психологические тренинги; релаксационные программы; комплекс мер, предупреждающих причины возникновения стресса (психология профилактики)
Психофизиологический метод	Аппаратурная методика: разработанная и внедренная программа по индивидуальной саморегуляции состояния на основе нейрореспираторного биоуправления
3. Уровень саморегуляции и самовосстановления	
Самопомощь и саморегуляция психолого-психофизиологического состояния за счет применения метода нейрореспираторного биоуправления в качестве приобретенного навыка реагирования на стрессовую ситуацию	

гической модели саморегуляции и самовосстановления, представленной в табл. 2. При рассмотрении данной модели необходимо отдельно остановиться на психофизиологическом методе нейрореспираторного биоуправления, который применяется на двух уровнях предложенной модели. На уровне объективизации профессионального стресса у обследуемых выполняли запись капнограммы, регистрировали частоту пульса и насыщения кислородом артериальной крови. Основным смыслом применения данного метода при диагностике СЭВ является изменение структуры дыхательного цикла с тенденцией к уменьшению времени выдоха. При помощи минимального количества времени и трудозатрат возникает уникальная возможность достоверно диагностировать тенденцию к формированию психогенной одышки у обследуемых (в нашем случае – у сотрудников СК РФ). Наличие признаков гипервентиляционного синдрома в сочетании с повышенным симпатическим тонусом свидетельствует о расстройстве адаптационных механизмов при длительном пребывании в условиях стресса.

На уровне психологического консультирования и обучения с участием психолога применение нейрореспираторного метода биоуправления позволяет в течение 7–9 индивидуальных занятий слушателя с психологом (психофизиологом), проводимых без отрыва от прохождения курсов повышения квалификации, обучить «правильному», лишенному психогенной одышки дыханию, которое в последующем станет для слушателя индивидуальной психофизиологической нормой (на основе многократного повторения – сформированная привычка дышать без признаков гипервентиляционного синдрома).

В дальнейшем обученный таким образом сотрудник способен самостоятельно оказать себе помощь, провести регуляцию психолого-психофизиологического состояния за счет приобретенного навыка реагирования на стрессовую ситуацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение предложенных методов позволит при значительном снижении трудозатрат на коррекцию и адаптацию получить впечатляющие

результаты, лежащие в плоскости самопомощи и саморегуляции за счет комплексного подхода к проблеме преодоления синдрома эмоционального выгорания и избыточного стресса.

Предлагаемая психофизиологическая технология позволит в сжатые сроки (в среднем в течение 2 недель) провести весь спектр психолого-психофизиологических мероприятий и дать в руки сотрудника действенный инструмент, позволяющий самостоятельно, без вмешательства психолога, качественно улучшать не только показатели профессиональной деятельности, но и психологическое и психофизиологическое здоровье в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение. М., 2004. 333 с.
2. Бабанов С.А. Профессиональные факторы и стресс: синдром эмоционального выгорания // Трудный пациент. 2009. 7. (12). 42–46.
3. Гришин О.В., Парамошкина Е.В., Зинченко М.И. и др. Психологический статус и дыхание у

детей с психосоматической патологией // Бюл. СО РАМН. 2009. (6). 67–72.

4. Cherniss C. Staff burnout: Job stress in the human services. Thousand Oaks: Sage Publication Inc., 1980. 191 p.

5. Edelwick J., Broadsky A. Burn-out: Stages of disillusionment in the helping professions. N. Y.: Human Science Press, 1980.

6. Fried R. The hyperventilation syndrome. Research and clinical treatment. Baltimore: J. Hopkins Univ. Press, 1987. 166 p.

7. Grishin O.V., Grishin V.G., Uryumtsev D.Yu. Capnographic parameters of the breathing pattern in healthy adults and patients with psychogenic dyspnea // Hum. Physiol. 2012. 38. (4). 389–395.

8. Van Dierendonck D., Schaufeli W., Sixma H.J. Burnout among generalpractitioners: a perspective from equity theory // J. Soc. Clin. Psychol. 1994. 13. 86–100.

9. Pines A., Aronson E. Career burnout: Causes and cures. N. Y.: Free Press, 1988.

10. Maslach C. Burnout: A social psychological analysis // The Burnout syndrome / Ed. J.W. Jones. Park Ridge, London House, 1982. 30–53.

SIGNIFICANCE OF INTRODUCTION OF STRESS MANAGEMENT TECHNOLOGIES IN ACTIVITY OF THE RUSSIAN INVESTIGATIVE COMMITTEE EMPLOYEES BASED ON PSYCHOLOGICAL PSYCHOPHYSIOLOGICAL METHOD OF SELF-REGULATION AND SELF-HEALING

Elena Sergeevna CHERKASOVA

*Novosibirsk Affiliation of «Training Institute of the Investigative Committee of the Russian Federation»
630091, Novosibirsk, Krasny av., 74*

The aim of this study was the need to create psycho stress management on the basis of self-regulation and self-healing. The material of the study was the category of healthy people - the Investigation Committee of the RF employees, which activities are associated with psycho-intensive workloads. Research methods are capnography, pulseoximetry, and psychometry. The developed and introduced psychological and psycho-physiological model of self-regulation and self-healing allows under the significant reduction in labor costs of correction and adaption to get the results that lie in the plane of self-help and self-control through an integrated approach to the problem of overcoming burnout and excessive stress.

Key words: psychotechnology, emotional burnout syndrome, hyperventilation syndrome, psychogenic dyspnea, respiratory neuro-biofeedback, self-regulation, self-healing.

*Cherkasova E.S. – candidate of psychological sciences, assistant professor of the chair for criminology,
e-mail: cherkasova75@mail.ru*

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ КАПИТАЛ И СТРАТЕГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Василий Васильевич ЗАХАРЕНКОВ, Анатолий Иванович БАБЕНКО

*ФГБУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23*

В статье рассматривается методология стратегического планирования в здравоохранении по критерию развития человеческого капитала и, в частности, капитала здоровья. Указаны основные этапы формирования стратегии, методические подходы к использованию показателей для оценки формирования капитала здоровья, его оборотности, потенциальной востребованности медицинских технологий. Приводятся основные стратегические позиции в формировании и сохранении капитала здоровья, а также перспективные направления социально-гигиенических исследований.

Ключевые слова: стратегия здравоохранения, человеческий капитал, критерии общественного здоровья, социально-гигиенические исследования.

В современных условиях развития общества стратегия здравоохранения должна определяться глубиной познания взаимосвязи всех элементов организации медицинской помощи с процессами демографического, экономического, социального и экологического развития. Интегральным отражением этого взаимодействия биологических, социальных и экономических свойств населения является характер формирования человеческого капитала. В этой связи стратегия здравоохранения должна быть направлена, прежде всего, не на развитие отдельных элементов медицинской помощи, а на формирование человеческого капитала и, в частности, капитала здоровья, рассматриваемого, с социально-гигиенической точки зрения, как генерирование потока доходов в виде воспроизводства здоровья новых поколений. Соответственно, при разработке стратегии здравоохранения важным становится не простая констатация показателей, отражающих уровень общественного здоровья (рождаемость, смертность, заболеваемость, инвалидность и т. п.) и оценку влияния на них отдельных социальных и экономических факторов, а установление динамики демографических, социальных и экономических процессов во взаимосвязи с распространенностью патологии среди населения, организацией медицинской помощи и востребованностью медицинских технологий.

Разработка стратегии здравоохранения по критерию развития человеческого капитала нами представляется в 6 основных этапов (см. рисунок): I – определение элементов стратегическо-

го планирования в здравоохранении; II – оценка формирования человеческого капитала, капитала здоровья и его потерь; III – прогнозирование распространенности патологии среди населения; IV – определение потенциальной востребованности медицинских технологий; V – реализация медико-организационных технологий; VI – оценка вклада медицинских и организационных технологий в формирование человеческого капитала.

Установление этих этапов основывается на теоретической и практической базе целого комплекса исследований, проводимых в НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН.

Первый этап включает в себя следующие элементы совершенствования системы охраны здоровья населения: концептуальный, ситуационно-прогнозный, стратегического планирования, структурного моделирования, правового регулирования, функционального управления, экспертно-оценочный.

Методологические подходы к оценке формирования человеческого капитала, капитала здоровья и его потерь предусматривают интегрирование показателей, отражающих демографические, экономические и социальные процессы с показателями общественного здоровья.

Важными критериями человеческого капитала являются показатели, характеризующие воспроизводство, формирование и потери жизненного, трудового, репродуктивного потенциала (количественные характеристики поколений), а также показатели здоровья, уровня образования,

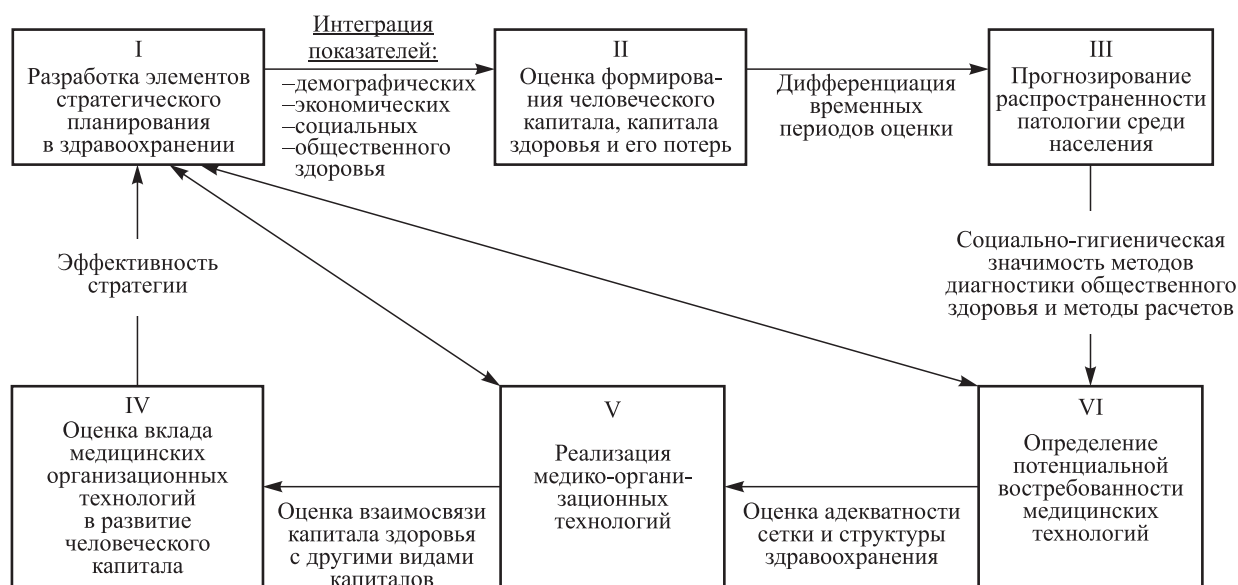


Рис. Этапы разработки стратегии здравоохранения по критерию развития человеческого капитала

культуры, профессиональной деятельности и т. д. (качественные характеристики поколений).

Качественными характеристиками человеческого капитала являются показатели общественного здоровья, которые имеют свою стратегическую значимость. Смертность характеризует объем и структуру демографических потерь населения, инвалидность – объем и структуру медико-экономических потерь населения и востребованность медико-социальной помощи. Заболеваемость (по данным обращаемости за медицинской помощью) отражает нагрузку на отдельные службы здравоохранения и востребованность медицинской помощи. Заболеваемость по данным медицинских осмотров, обследований (отдельные контингенты, коллективы, группы): *при классификации патологии по нозологическому принципу – это заболеваемость; по синдромальному принципу – распространенность клинических форм заболеваний и свидетельствует о востребованности медицинских технологий в настоящее время.*

Однако эти критерии, широко используемые в социально-гигиенических исследованиях, их комплексирование и интеграция, представленные в работах А.М. Меркова [9], М.С. Бедного [2], О.П. Щепина с соавторами [8, 18, 19] и многих других, не отражают всего характера патологии населения и недостаточно адекватно могут свидетельствовать о потребности в тех или иных медицинских технологиях, необходимости организационно-структурных преобразований в здравоохранении.

В связи с этим, как указывал М.С. Бедный [1], требуются иные подходы и методы изучения

заболеваемости населения, позволяющие разрабатывать эффективные меры охраны здоровья населения, не только ныне живущих людей, но и будущих поколений, чему и должны служить научно обоснованные прогнозы.

Одним из таких критериев является показатель патологической пораженности, свидетельствующий *о морфологических и функциональных отклонениях, выявленных различными диагностическими методами.* В отличие от заболеваемости по данным обращаемости за медицинской помощью, патологическая пораженность выявляется активно и зачастую не приводит к обращению в медицинскую организацию и не определяет потребность в обязательном лечении. Патологическая пораженность формируется под влиянием окружающей среды, и ее уровень, прежде всего, зависит от диагностических возможностей медицины, а не от доступности их населению и характера обращаемости его за медицинской помощью. В этой связи показатель патологической пораженности более адекватен при определении потенциальной востребованности медицинских технологий и способствует оценке эффективности планирования не только лечебно-диагностических, но и профилактических мер. Особенно это актуально при росте распространенности хронической неспецифической патологии среди причин заболеваемости и смертности.

В этой системе показателей учет патологических поражений населения, выявляемых различными диагностическими методами, позволяет разрабатывать прогнозы распространенности патологии и заболеваний среди населения, основываясь не только на общей официальной статисти-

стике учета болезней за прошедший период, но и на информации о начальных стадиях развития патологии среди населения.

При этом необходимо научно обоснованно отделять нормальные, закономерные, циклические изменения процессов развития человеческой популяции, индивидуальных характеристик, органных, тканевых, клеточных систем организма человека от начала развития патологических процессов, которые в дальнейшем определяют существенные проблемы в здоровье населения территории, региона. Важно оценивать не столько статику процессов, сколько их динамику, и наибольшую ценность динамического подхода в сравнении не настоящего момента с прошедшим, а темпов движения различных процессов между собой.

Применение показателя патологической пораженности является дополнительным звеном социально-гигиенического мониторинга, когда используется информационная база о заболеваемости населения не только лечебно-профилактических учреждений, медицинских информационно-аналитических центров, но и клинических диагностических центров, многопрофильных больниц, бюро судебно-медицинской экспертизы, патолого-анатомических отделений крупных стационаров и других организаций, где осуществляется в достаточной мере диагностика патологии населения. Это должно стать одной из задач данных медицинских организаций, являющихся важнейшими информационными звеньями в системе оценивания и прогнозирования здоровья населения. Для этого необходимо оценить социально-гигиеническую значимость отдельных диагностических методов, которая определяется массовостью их применения и достаточным уровнем выявления патологических состояний и поражений [20].

Оценка распространенности патологических поражений дает возможность определять востребованность в перспективе диагностических, лечебных, реабилитационных и профилактических технологий и давать ориентиры для научных и научно-прикладных исследований.

Реализация медицинских технологий в перспективе требует соответствующей перестройки сети и структуры здравоохранения, что предопределяет соответствующую реализацию медико-организационных технологий. В этом аспекте проведен ряд исследований, в частности, по реализации медицинских технологий при амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи взрослому населению; по разработке медико-организационных технологий взаимодействия элементов стационарного и амбулаторного этапов

при совершенствовании специализированной медицинской помощи населению, оказании медицинской помощи больным с последствиями черепно-мозговой травмы, с профессиональными заболеваниями и т. д. [3, 5, 10–12, 15].

Для оценки адекватности предстоящих структурных преобразований потребуется разработка методов определения вклада медицинских и организационных технологий в формирование человеческого капитала на основе изучения взаимосвязи капитала здоровья с другими видами капиталов: физическим, финансовым, социальным, интеллектуальным и т. д., что в некоторой степени представлено в наших исследованиях по комплексной оценке эффективности здравоохранения [4, 6, 7, 13, 16, 17].

В целом же эффективность реализации стратегии будет определяться характером оборотности человеческого капитала, в котором с социально-гигиенических позиций выделяют три вида оборотов: естественный, экономический и инновационный.

Применительно к капиталу здоровья, в нашем понимании, *естественный* оборот отражает цикл замещения населения за счет процессов естественного движения (оценка эффективности – характер воспроизводства населения), *социально-экономический* – цикл изменения качества жизни за счет развития элементов социального капитала (оценка эффективности – характер потерь капитала здоровья), *инновационный* – цикл внедрения новых технологий диагностики, лечения, реабилитации, профилактики, оздоровления за счет инвестиций в здравоохранение, науку, образование (оценка эффективности – характер распространности патологии среди населения).

В этой связи возникает необходимость интегрирования различных методов научного познания. Научные исследования должны соответствовать следующим требованиям: *комплексность* – объединение методов познания различных дисциплин на решение общей проблемы; *иерархичность* – познание проблемы от социально-гигиенического уровня до генетического, а выработка решений – от индивидуального до популяционного; *информативность* – на каждом уровне познания свой перечень индикаторной информации, способной заблаговременно сигнализировать о возникающей проблеме; *динамичность* – установление периодичности изменений критериев для разных объектов исследования и их взаимосвязи.

При этом *социально-гигиенические исследования* в большей степени должны быть нацелены на оценку формирования здоровья у разных поколений людей, с временным циклом 20–25 лет, и

того, как здоровье последующего поколения связано со здоровьем предыдущего. Центральным звеном *эпидемиологических* исследований может служить установление циклов распространения патологии, соответствующей определенным возрастным контингентам населения. *Гигиенические* исследования определяют условия и факторы различных элементов среды, социальных сфер, положительно и отрицательно влияющих на сохранение здоровья населения (параметры качества жизни). *Клинические* – определяют структуру патологии населения с установлением систем организма, тканей и органов, поражаемых в той или иной степени в существующих условиях жизни у разных поколений людей (изменение характера распространенности патологии по поколениям).

В процессе научного познания следует определить для различных видов патологии свои циклы, увязав их с контингентами населения. Тогда, сопоставляя эти циклы с динамикой других процессов (демографических, экономических, социальных, экологических), можно будет адекватно прогнозировать формирование здоровья населения, его потери и, соответственно, развивать систему здравоохранения, технологии организации и оказания медицинской помощи.

Наиболее точно можно определить эффект от инвестиций в здравоохранение на временном отрезке формирования одного поколения, т. е. 20–25 лет, но возможны и промежуточные интервалы для оценки установления роли семьи, образования, трудового процесса и других компонентов социального капитала.

Реально на сегодняшний день в здравоохранении действуют разные схемы определения и реализации стратегии. Одна из них предусматривает реорганизацию стационарного и амбулаторного звена и под эти цели инвестируется здравоохранение. Учет эффективности вложения средств затруднен, так как при такой схеме работает оперативно-тактический вариант, и главная задача – распределить и освоить финансовые ресурсы. Согласно представленной схеме вся стратегия сводится к реализации V этапа.

При другом варианте определяется перспектива реализации медицинских технологий, что широко используется монопрофильными клиниками, в частности, ФГБУ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России [14], под нее корректируется организационная структура клиники с соответствующим вложением средств на все этапы и элементы. Эффект в этом случае можно оценить. Пациентам становится доступна высококвалифицированная медицинская помощь, и соответствующие инвестиции имеют определенный оборот.

Но это узкая часть медицинской помощи отдельным категориям пациентов, и разработка стратегии ориентирована на реализацию только IV и V этапов.

При оценке развития человеческого капитала основными стратегическими позициями в формировании и сохранении капитала здоровья являются:

- создание адекватной системы воспроизводства здоровья новых поколений, материальной и социальной поддержки молодых семей;
 - включение жизненного и трудового потенциала населения в экономические процессы с развитием системы страхования здоровья и медико-профилактической помощи;
 - совершенствование организации медицинской помощи и обслуживания лиц пожилого возраста с развитием геронтологической службы;
 - проведение социальной политики по оптимизации санитарно-гигиенического и эпидемиологического благополучия жилой среды;
 - разработка идеологии и реализация программ здорового образа жизни в соответствии с современными условиями социального, экономического и информационного развития общества;
 - разработка и реализация программ по реабилитации (восстановлению) здоровья через систему медицинских и санаторно-курортных организаций;
 - совершенствование системы подготовки медицинских кадров с учетом перспектив востребованности медицинских технологий и соответствующего развития организационно-функциональной структуры здравоохранения;
 - реализация высокотехнологичной медицинской помощи на основе современного познания медико-биологических процессов в организме человека;
 - медико-социальная экспертиза планов и проектов, в том числе по стратегическому развитию территорий, реализации социальных и экономических программ, внедрению новых производственных технологий и т. п.
- В соответствии с данными стратегическими позициями в здравоохранении перспективными социально-гигиеническими исследованиями будут:
- оценка и прогноз воспроизводства населения, формирования и реализации репродуктивного потенциала населения;
 - оценка и прогноз потерь здоровья населения, их объем, структура, тенденции, с определением распространенности патологических поражений в поколениях людей;
 - разработка методических подходов к использованию эпидемиологических, гигиени-

ческих, клинических и медико-биологических исследований для оценки распространенности патологии среди населения и реализации диагностической и экспертной функции медицины;

– изучение взаимосвязи развития общественных систем, демографических, социальных, экономических и экологических процессов с формированием здоровья населения (историко-социальный подход);

– разработка методологии оценки формирования и потерь человеческого капитала, взаимосвязь его с другими видами капиталов (социально-экономический подход);

– оценка взаимодействия реализации функций семьи с состоянием здоровья и формирования медико-профилактического обслуживания на семейном уровне;

– социально-гигиеническая оценка функционирования и планирование стратегии развития территориального здравоохранения, медицинских служб, медицинских и санаторно-курортных организаций на основе востребованности медицинских технологий;

– разработка моделей и технологических элементов по формированию и реализации оздоровительных программ.

Разработка данных методологических подходов позволит совершенствовать систему здравоохранения, развитие медицинской помощи в опережающем режиме, когда характер функционирования медицинских организаций, подготовка кадров, уровень медико-оздоровительных технологий будут успевать за тенденциями развития демографических, социальных, экономических и экологических процессов в обществе, формирования патологии населения.

Появляется возможность сближения и взаимопроникновения биологических, социальных и экономических законов развития человеческого общества, что повышает ценность профилактического направления в здравоохранении и делает реальным наше влияние на процессы общественного здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бедный М.С. Демографические факторы здоровья. М., 1984. 246 с.
2. Бедный М.С. Медико-демографическое изучение народонаселения. М., 1979. 223 с.
3. Виблая И.В., Захаренков В.В., Пестерева Д.В. Оптимизация потребности в лечебно-восстановительной помощи больным с профессиональными заболеваниями как путь к сохранению трудового потенциала // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. (5-2). 78–81.

4. Захаренков В.В., Виблая И.В. Спектр влияния социальных условий на состояние здоровья населения г. Новокузнецка в 2006–2009 гг. Кемерово, 2010. 212 с.

5. Захаренков В.В., Виблая И.В., Бурдейн А.В., Колядо В.Б. Организационные аспекты региональной системы охраны здоровья трудовых ресурсов (на примере Кемеровской области) // Проблемы управления здравоохранением. 2009. (3). 27–29.

6. Захаренков В.В., Виблая И.В., Коровин С.А. и др. Научное обоснование влияния социально-экономических факторов и финансирования здравоохранения на формирование здоровья населения. Новокузнецк, 2013. 187 с.

7. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. Здоровье трудоспособного населения и сохранение трудового потенциала Сибирского федерального округа // Медицина труда и промышленная экология. 2013. (1). 6–10.

8. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения / Ред. О.П. Щепин, В.А. Медика. М., 2010. 384 с.

9. Мерков А.М. Здоровье населения и методы его изучения. М., 1979. 232 с.

10. Мураховский А.Г., Бабенко А.И., Бравве Ю.И. Реализация диагностических и лечебных технологий оздоровления населения в амбулаторно-поликлинических условиях // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. (5). 25–28.

11. Мураховский А.Г., Бабенко А.И., Бравве Ю.И., Татаурова Е.А. Особенности медицинских технологий в больнице скорой медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. (2). 28–30.

12. Орехова Г.Г., Бабенко А.И. Перспективы организации медицинской помощи больным, перенесшим черепно-мозговую травму // Бюл. ННИИ общественного здоровья. 2008. (4). 82–84.

13. Пушкарев О.В., Бабенко А.И., Буйкина О.Ю. Модель анализа эффективности затрат в здравоохранении для снижения потерь человеческого капитала // Бюл. ННИИ общественного здоровья. 2008. (4). 17–19.

14. Садовой М.А., Бедорева И.Ю. Система менеджмента качества в учреждении здравоохранения. Новосибирск, 2007. 320 с.

15. Тоцкая Е.Г., Бабенко А.И. Социально-гигиеническая оценка реализации новых медико-организационных технологий на госпитальном этапе // Бюл. СО РАМН. 2007. (5). 126–132.

16. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Карташев В.Н., Колядо Е.В. Ресурсное обеспечение и результативность работы учреждений здравоохранения Сибирского федерального округа // Сиб. мед. журн. 2011. 26. (2-1). 159–163.

17. Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В. и др. Типологизация субъектов Сибирского федераль-

ного округа на основе комплексной оценки здоровья населения, здравоохранения и социально-экономического развития // Сиб. мед. журн. 2011. 26. (4-1). 175–178.

18. Щепин О.П., Коротких Р.В., Щепин В.О., Медик В.А. Здоровье населения – основа развития здравоохранения. М., 2009. 376 с.

19. Щепин О.П., Медик В.А. Методология и основные результаты комплексного изучения здо-

ровья населения Новгородской области // Вестн. РАМН. 2008. (4). 34–39.

20. Щепин В.О., Томчук А.Л., Бабенко А.И., Бравве Ю.И. Модель и этапы социально-гигиенической оценки распространенности патологии среди населения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. (4). 24–29.

HUMAN CAPITAL AND PUBLIC HEALTH STRATEGY

Vasily Vasiljevich ZAKHARENKOV, Anatoly Ivanovich BABENKO

*Institute for Integrated Problems of Hygiene and Occupational Diseases of SB RAMS
654041, Novokuznetsk, Kutuzov str., 23*

The methodology of strategic planning for public health to criterion of the human capital progress and in particular of health capital is considered. The basic stages of strategy formation, methodological approach to use of indicators for assessment of health capital, its circulation, potential need for medical technology are indicated. There are indicated the fundamental strategic positions to formation and conservation of the health capital, as well as perspective directions of social-hygienic researches are described.

Key words: public health strategy, human capital, criteria of social health, social-hygienic research.

Zacharenkov V.V. – doctor of medical sciences, professor; director; zacharenkov@nvkz.kuzbass.net

Babenko A.I. – doctor of medical sciences, professor; deputy director on scientific work, e-mail: bai@soramn.ru