

МЕХАНИЗМ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МНОГОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ

Татьяна Исааковна ВИТКИНА¹, Вера Иннокентьевна ЯНЬКОВА¹,
Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО¹, Владимир Львович КУЗНЕЦОВ²,
Дмитрий Викторович КРАСНИКОВ², Каролина Андреевна СИДЛЕЦКАЯ¹,
Владимир Викторович ЧАЙКА³, Кирилл Сергеевич ГОЛОХВАСТ^{1,3}

¹ Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

² Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 5

³ Дальневосточный федеральный университет
690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

Цель исследования – изучить механизм патологического влияния многослойных углеродных нанотрубок (МУНТ) с разным содержанием металлических примесей. **Материал и методы:** оценивали воздействие двух типов МУНТ на процессы пероксидации и состояние иммунных клеток здоровых доноров *in vitro*. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что основным механизмом воздействия МУНТ является окислительный стресс, интенсивность которого зависит от содержания в них примесей металлов. Выявлено, что действие МУНТ способствует переключению сигнального пути IL-6 на классический путь для регуляции воспалительного процесса и компенсации апоптотических изменений.

Ключевые слова: многослойные углеродные нанотрубки, механизм патологического воздействия.

Недавние исследования показывают, что вещества микро- и наноразмерного ряда могут оказывать значительное патологическое воздействие на организм человека [3, 8, 9, 15, 29]. Накопленные данные говорят о том, что существует риск для здоровья людей, имеющих производственный контакт с углеродными наночастицами [23, 27]. В мире наблюдается значительный рост предприятий, производящих и использующих готовые углеродные нанотрубки (УНТ), а их мировой

рынок достиг 192 млн долл. в 2011 г. В России существует несколько малых предприятий-производителей УНТ – в Тамбове, во Владимире, Новосибирске, Казани, Калининграде, однако их количество будет увеличиваться в связи с ростом спроса на продукцию. Вышеперечисленные обстоятельства обуславливают необходимость опережающих исследований биологических эффектов УНТ и изучения потенциально вредного для человека воздействия.

Виткина Т.И. – д.б.н., проф., зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, e-mail: tash30@mail.ru

Янькова В.И. – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, e-mail: jankova_nch@list.ru

Гвозденко Т.А. – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

Кузнецов В.Л. – к.х.н., старший научный сотрудник, руководитель группы синтеза поверхностных соединений, e-mail: kuznet@catalysis.ru

Красников Д.В. – к.х.н., научный сотрудник группы синтеза поверхностных соединений, e-mail: krasnikovdmityu@gmail.com

Сидлецкая К.А. – лаборант-исследователь лаборатории биомедицинских исследований, e-mail: d-karolina-a@mail.ru

Чайка В.В. – к.б.н., старший научный сотрудник НОЦ «Нанотехнологии», e-mail: chayka.vvdvfu@mail.ru

Голохваст К.С. – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, e-mail: drooru@mail.ru

Многослойные углеродные нанотрубки (МУНТ) обладают уникальными физико-химическими свойствами [5, 22]; они характеризуются высокой удельной поверхностью и проникающей способностью, более активны, чем частицы микродиапазона [19, 28]. Токсические эффекты углеродных нанотрубок опосредуются активацией окислительных процессов, связанных с генерацией активных форм кислорода (АФК) [18, 24]. Важную роль в токсичности МУНТ играют металлические примеси [12, 14], которые не всегда могут быть полностью удалены с помощью кислот. Значительная часть металлических частиц может быть мобилизована из УНТ в окружающие биологические среды. В статье исследовалось влияние двух типов МУНТ с разным содержанием металлических примесей на процессы пероксидации и состояние иммунных клеток здоровых доноров *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе оценивали воздействие двух типов МУНТ (12–14 нм) в дозе 1 мг/мл на процессы пероксидации и состояние иммунных клеток здоровых доноров *in vitro*. МУНТ, используемые для исследования, были синтезированы путем химической седиментации из газовой фазы на катализирующий субстрат (активные Fe-Co компоненты из сплава) в трубчатом реакторе при температуре 680 °С в Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН [13, 14]. Очистку МУНТ от металлических примесей проводили кипячением в концентрированной соляной кислоте в течение 8 ч. МУНТ 1 типа (отмытые) содержали следующие металлические примеси: 0,16 % Fe, 0,07 % Co и 0,05 % Mg, МУНТ 2 типа – 2,4 % Fe, 1,3 % Co, 2,5 % Mg. Содержание примесей металлов определяли с помощью рентгеноспектрального флуоресцентного анализа с использованием волнодисперсионного рентгенофлуоресцентного спектрометра ARL ADVANT'X 3600 (Thermo Scientific, США), данные анализировали с помощью программы OXSAS V1.5. Скопления нанотрубок фотографировали с помощью сканирующего электронного микроскопа S-3400N (Hitachi, Япония). Деионизированная вода произведена в SGWASSER Ultra Clear TWF/EL-ION UV plus TM (Siemens, Германия).

В исследование были включены 12 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 30 лет (средний возраст $27,0 \pm 2,1$ года) на основании письменного информированного согласия о целях, задачах и процедурах исследования, добровольцы прошли предварительное клинико-лабораторное обследование и отбор. Критериями исключения

служили беременность, хронические заболевания, острое заболевание, прием лекарственных препаратов. Все исследования одобрены локальным Биоэтическим комитетом НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, выполнены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.). Выбор доз МУНТ проводили в соответствии с рекомендованным уровнем воздействия – 1 мкг/м³ [20]. Нагрузочные тесты исследуемыми типами МУНТ проводили на нативных образцах донорской крови в течение 1 ч при температуре +37 °С в режиме деликатного перемешивания (Rotamix RM-1, ELMI, Латвия). Иммунологическое исследование включало в себя оценку уровня CD3+CD95+, CD3+CD25+, CD3+CD126+ на проточном цитометре BD FACS CANTO II (BD Biosciences, США). Оценку мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов и зрелых Т-лимфоцитов проводили набором MitoProbe™ JC-1 Assay Kit (Life Technologies, США) на проточном цитометре BD FACS CANTO II. Биохимическое исследование включало в себя оценку уровня первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекисей липидов, промежуточных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, соединений с изолированной двойной связью (СИДС). Содержание гидроперекисей липидов в плазме крови определяли в соответствии с методикой Галактионовой [2], промежуточных продуктов ПОЛ – по методу Волчегорского [1].

Все анализы выполнены трижды. Данные представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 %). Анализ различий между группами проведен с применением теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

МУНТ обоих видов в сухом состоянии представляли собой агрегаты размером от 20 до 200 мкм (рис. 1, а) с большой площадью поверхности (рис. 1, б). После попадания в жидкую среду (деионизированную воду) они меняют структуру – происходит распад агрегатов (рис. 2). Приведенные в рисунках данные, а также полученные ранее результаты [8, 9] свидетельствуют, что, попадая в водную среду, МУНТ значительно меняют свои характеристики, определяющие, в свою очередь, биологические эффекты.

Проведенное исследование показало, что МУНТ с низким содержанием металлических примесей (1 тип) влияет на характеристики пе-

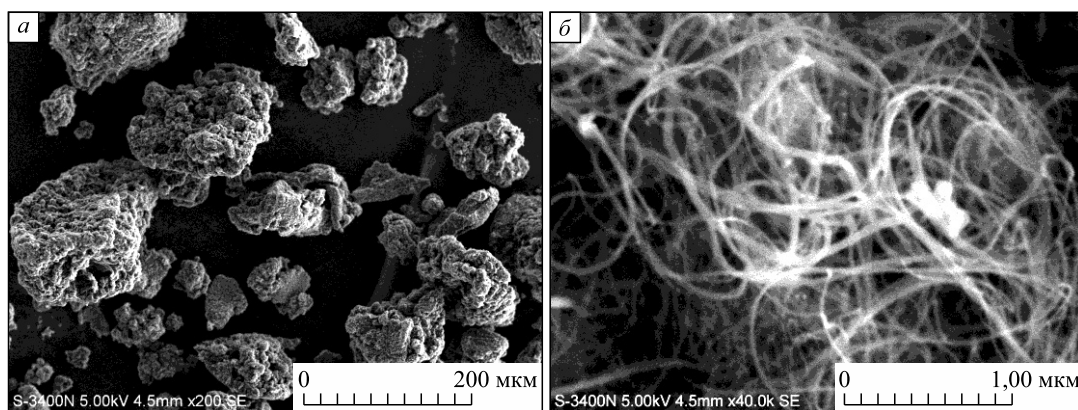


Рис. 1. Сухие МУНТ 1 типа (отмытые). Измерительный отрезок: а – 200 мкм, б – 1 мкм

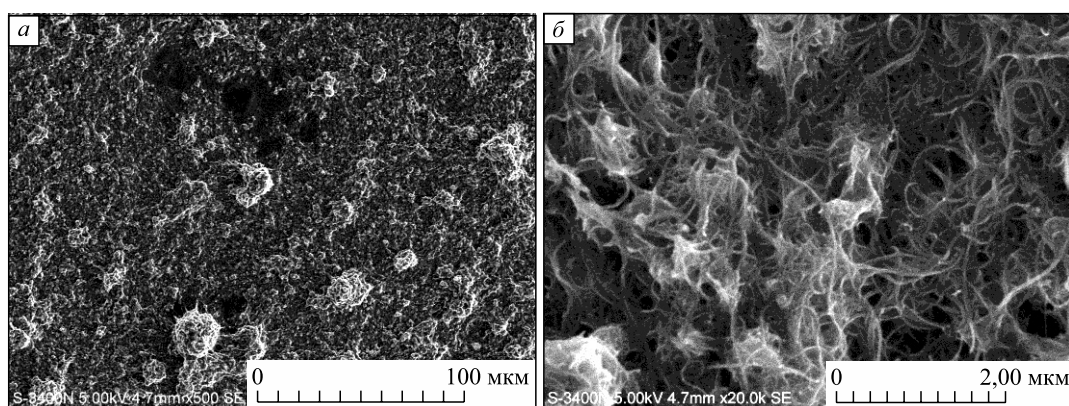


Рис. 2. Смоченные МУНТ 1 типа (отмытые). Измерительный отрезок: а – 200 мкм, б – 1 мкм

рекисного окисления липидов, а также на противовоспалительные свойства (см. таблицу).

Окислительные нарушения проявлялись в форме возрастания содержания первичных продуктов ПОЛ (гидроперекисей липидов) и перераспределения промежуточных продуктов (соединений с изолированной двойной связью, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов) в нейтральных липидах и фосфолипидах мембран клеток крови. Воздействие МУНТ 1 типа увеличивало уровень гидроперекисей липидов в крови в 1,8 раза ($p < 0,05$). Нагрузка цельной крови доноров МУНТ с наиболее высоким содержанием металлических примесей (2 тип) вызывало более значительное увеличение содержания гидроперекисей липидов по сравнению с отмытыми МУНТ (в 1,5 раза, $p < 0,05$) и в 2,6 раза по сравнению с нативной кровью (см. таблицу). Это может быть обусловлено высоким содержанием ионов металлов в неотмытых МУНТ, которые образуются из Fe-Co катализатора и могут вымываться водой. Это согласуется с данными других исследований и обусловлено, по-видимому, выраженным проокислительным действием ионов Fe^{2+} , способствующих образованию гидроксильных и алкоксиль-

ных радикалов липидов. Инициация новых цепей окисления приводит к возрастанию кетодиенов и сопряженных триенов. Жирные кислоты нейтральных липидов и свободные жирные кислоты плазмы крови в большей степени подвержены пероксидации при действии неотмытых МУНТ, чем жирные кислоты фосфолипидов биологических мембран. Об этом свидетельствует увеличение продукции кетодиенов (на 35 %, $p < 0,01$) и сопряженных триенов (на 28 %, $p < 0,05$) при сохранении стационарных уровней соединений с изолированной двойной связью и диеновых конъюгатов. По-видимому, это может быть связано с протеканием реакций переокисления малополярных молекул нейтральных липидов на поверхности неполярных МУНТ. В соответствии с предшествующими исследованиями [7], нанотрубки демонстрируют высокую адсорбционную способность. Уровень всех промежуточных продуктов ПОЛ в фосфолипидах крови при действии неотмытых МУНТ практически не изменялся. Это, по нашему мнению, может быть объяснено двумя причинами: во-первых, недоступностью свободных фосфолипидов плазмы крови как субстрата окисления для взаимодействия с АФК,

Таблица

Изменение иммунологических и биохимических параметров в крови здоровых доноров при действии многослойных С-нанотрубок с различной степенью очистки

Параметр	До нагрузки, n = 12	Нагрузка МУНТ 1 типа (отмытые), n = 12	Нагрузка МУНТ 2 типа (неотмытые), n = 12
Содержание CD3 ⁺ CD95 ⁺ -клеток, %	9,2 (8,9–9,4)	14,4* (13,2–15,6)	14,9* (13,6–15,8)
Содержание CD3 ⁺ CD25 ⁺ -клеток, %	7,4 (6,8–8,1)	12,3* (11,0–12,5)	12,6* (11,5–12,9)
Содержание CD3 ⁺ CD126 ⁺ -клеток, %	1,2 (1,0–1,3)	1,8* (1,6–1,9)	2,4** [^] (2,2–2,8)
Мембранный потенциал митохондрий лейкоцитов, %	1,3 (1,1–1,6)	3,1** (2,8–3,5)	5,4** [^] (4,8–6,0)
Мембранный потенциал митохондрий зрелых Т-лимфоцитов, %	3,1 (2,9–3,3)	4,6** (4,2–5,1)	7,2** [^] (6,8–7,6)
Содержание гидроперекисей липидов, усл. ед.	2,20 (1,98–2,74)	3,89* (3,40–4,23)	5,73** (4,81–6,83)
<i>Нейтральные липиды</i>			
Содержание соединений с изолированной двойной связью, ед. опт. плот.	3,69 (3,04–4,04)	4,23 (3,08–4,80)	4,32 (3,81–4,56)
Содержание диеновых конъюгатов, ед. опт. плот.	1,94 (1,80–2,24)	2,55 (1,87–2,81)	2,17 (1,82–2,67)
Содержание кетодиенов и сопряженных триенов, ед. опт. плот.	0,52 (0,33–0,58)	0,70** (0,58–0,78)	0,67* (0,33–0,58)
<i>Фосфолипиды</i>			
Содержание соединений с изолированной двойной связью, ед. опт. плот.	2,10 (1,51–2,73)	1,47** (0,65–1,71)	2,15 (1,14–3,19)
Содержание диеновых конъюгатов, ед. опт. плот.	1,02 (0,79–1,43)	0,68* (0,42–0,90)	1,07 (0,70–1,733)
Содержание кетодиенов и сопряженных триенов, ед. опт. плот.	0,47 (0,38–0,65)	0,32** (0,27–0,40)	0,53 (0,27–0,40)

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей до нагрузки (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и после нагрузки МУНТ 1 типа ([^] – при $p < 0,05$).

абсорбированных МУНТ, и их неспособностью адсорбироваться на поверхности МУНТ в связи с высокой полярностью молекул; во-вторых, малой доступностью фосфолипидов клеточных мембран для МУНТ, которые практически без препятствия проникают внутрь клеток.

Воздействие на клетку МУНТ с минимальным содержанием примесей вызывает увеличение числа иммунных клеток со сниженным мембранным потенциалом, среди зрелых Т-лимфоцитов оно возрастает более чем в 3 раза (см. таблицу). Этот процесс сочетается с повышением экспрессии проапоптотического маркера CD95 на CD3⁺-клетках. МУНТ оказывают активирующее действие на раннюю фазу Т-клеточного ответа и вызывают увеличение доли функционально активных Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к IL-6 (CD3⁺CD126⁺). Повреждающее действие неотмытых МУНТ проявляется в более значительном увеличении процента лимфоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий, та же направленность фиксируется и для CD3⁺-клеток. Увеличение количества клеток

CD3⁺CD95⁺, CD3⁺CD25⁺ соответствует эффекту от воздействия отмытых МУНТ.

Воздействие МУНТ с минимальным содержанием примесей сопровождается индукцией апоптоза, в том числе нарушением регуляции рецептор-зависимого апоптоза иммунокомпетентных клеток. В ряде последних исследований показано, что АФК-опосредованная активация р38 MAPK-каскадов имеет решающее значение для неблагоприятных эффектов, наблюдаемых при воздействии МУНТ [6, 10, 11, 16]. Сигнальный путь MAPK играет важную роль в активации NF-κB, что приводит к индукции генов раннего ответа, влияющих на запуск апоптоза. Возрастание количества клеток, выходящих на апоптоз, в том числе эффекторных Т-клеток, является результатом активации MAPK и NF-κB под воздействием МУНТ. Провоспалительное действие окислительного стресса обусловлено активацией редоксчувствительных факторов транскрипции NF-κB и AP-1, которые регулируют гены провоспалительных медиаторов и защитных антиоксидантных генов. Этот механизм был подтвержден

благодаря анализу экспрессии генов. NF-κB регулирует экспрессию многих генов, участвующих в воспалении, в том числе провоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α и IL-6 [4, 17, 25, 26].

В последнее время получены данные, которые позволяют говорить о роли IL-6 в развитии противовоспалительного ответа. Показано, что IL-6 защищает Т-клетки от апоптоза, индуцируя антирегуляторы апоптоза [4]. Классический путь сигнализации – связывание IL-6 с мембранным рецептором IL-6R (CD126) – приводит к фосфорилированию транскрипционных факторов STAT1 и STAT3. Модуляция IL-6 через классический IL-6R или трансигнальный путь определяет его воздействие на Т-клеточные эффекторные функции. Баланс между STAT1 и STAT3 в Т-клетках в значительной степени влияет на коммитирование и апоптоз. Можно предположить, что возрастание экспрессии мембранного рецептора к IL-6R, участвующего в классическом пути передачи сигнала, на зрелых Т-клетках связано с компенсаторными противоапоптотическими механизмами ответа на воздействие МУНТ. IL-6 ингибирует Fas-опосредованное повреждение клеток. Таким образом, увеличение доли CD3⁺CD126⁺-клеток может подавлять апоптотическую сигнализацию с помощью изменения экспрессии поверхностных антигенов CD95. Связывание CD95 при первичной активации Т-клеток имеет дозозависимый эффект. CD95 способен к передаче неапоптотических костимулирующих сигналов в Т-клеточный рецептор (TCR) / CD3-стимулированные наивные Т-клетки. CD95 представляет собой рецептор с двойной функцией, который способен оказывать про- или антиапоптотические эффекты в зависимости от типа клеток, состояния активации, порогового сигнала и типа связывания [21]. Взаимодействие клетки с CD95 инициирует TCR/CD3-управляемые сигнальные пути в Т-лимфоцитах в состоянии покоя, действие зависит от дозы. В нашем исследовании при увеличении экспрессии CD25 на CD3 позитивных Т-клетках CD95-зависимая стимуляция не была достаточно сильной, чтобы вызвать апоптотический сигнал. Таким образом, низкий уровень стимуляции был в пользу активации антиапоптотического пути и синтеза IL-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что основной механизм воздействия МУНТ обоих типов – окислительный стресс, причем его интенсивность напрямую связана с уровнем содержания примесей металлов в МУНТ. Следствием этого является развитие воспалительной реакции,

которая в сочетании с повышенной пероксидацией вызывает повреждение митохондриального аппарата иммунокомпетентных клеток. Уровень окислительных реакций, генерируемый неотмытыми МУНТ, выше, чем отмытыми, что приводит к более значительной митохондриальной дисфункции. Это способствует переключению опосредованного IL-6 сигнального пути, который направлен на регулирование воспалительных процессов и компенсацию апоптотических изменений.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 15-14-20032).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии*. 1989. (1). 127–131.
2. Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельчанинова С.А. и др. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // *Клин. лаб. диагностика*. 1998. 6. 10–14.
3. Янькова В.И., Веремчук Л.В., Виткина Т.И. и др. Ответная реакция системы ПОЛ-АОЗ на комплексное воздействие факторов природно-экологической среды при заболеваниях органов дыхания // *Сиб. науч. мед. журн.* 2016. 36. (3). 94–102.
4. Dieng O., Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses // *Clin. Immunol.* 2009. 130. 27–33.
5. Dong J., Ma Q. Advances in mechanisms and signaling pathways of carbon nanotube toxicity // *Nanotoxicology*. 2015. 9. 658–676.
6. Elshal M.F., Salam M.A., Khan J.A. In vitro cytotoxicity and induction of apoptosis by multiwalled carbon nanotubes in human peripheral lymphocytes: correlation with physicochemical properties // *Afr. J. Biotech.* 2012. 11. (52). 11455–11462.
7. Fenoglio I., Tomatis M., Lison D. et al. Reactivity of carbon nanotubes: free radical generation or scavenging activity? // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. 40. 1227–1233.
8. Golokhvast K.S., Kuznetsov V.L., Chaika V.V. et al. Experimental simulation of man-made disasters when multi-walled carbon nanotubes get into liquid mediums // *Pharma Chem.* 2015. 7. (2). 132–137.
9. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T. et al. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. 2015. 412173.

10. *Gomes E.C., Florida-James G.* Lung inflammation, oxidative stress and air pollution // *Lung Inflammation* / Ed. K.C. Ong. InTech, 2014. 978–953.
11. *Jiang Y., Zhang H., Wang Y. et al.* Modulation of apoptotic pathways of macrophages by surface-functionalized multi-walled carbon nanotubes // *PLoS One*. 2013. 8. e65756.
12. *Kagan V.E., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A. et al.* Direct and indirect effects of single walled carbon nanotubes on RAW 264.7 macrophages: role of iron // *Toxicol. Lett.* 2006. 165. 88–100.
13. *Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Schmakov A.N. et al.* In situ and ex situ time resolved study of multi-component Fe-Co oxide catalyst activation during MWNT synthesis // *Phys. Status Solidi. B. Basic Solid State Phys.* 2012. 249. 2390–2394.
14. *Kuznetsov V.L., Elumeeva K.V., Ishchenko A.V. et al.* Multi-walled carbon nanotubes with ppm level of impurities // *Phys. Status Solidi B. Basic Solid State Phys.* 2010. 247. 2695–2699.
15. *Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. 380. 2224–2260.
16. *Luo Y.H., Chang L.W., Lin P.* Metal-based nanoparticles and the immune system: activation, inflammation, and potential applications // *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015. 143720.
17. *Manna S.K., Sarkar S., Barr J. et al.* Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor- κ B in human keratinocytes // *Nano Lett.* 2005. 5. (9). 1676–1684.
18. *Moller P., Christophersen D.V., Jensen D.M. et al.* Role of oxidative stress in carbon nanotube-generated health effects // *Arch. Toxicol.* 2014. 88. 1939–1964.
19. *Nel A., Xia T., Madler L. et al.* Toxic potential of materials at the nanolevel // *Science*. 2006. 311. 622–627.
20. *Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers* // *NIOSH Curr. Intell. Bull.* 2013. (65). 156 p.
21. *Paulsen M., Janssen O.* Pro- and anti-apoptotic CD95 signaling in T cells // *Cell Commun. Signal.* 2011. 9. (7). ID PMC3090738.
22. *Peng B., Locascio M., Zapol P. et al.* Measurements of near-ultimate strength for multiwalled carbon nanotubes and irradiation-induced crosslinking improvements // *Nat. Nanotechnol.* 2008. 3. (10). 626–631.
23. *Poland C.A., Duffin R., Kinloch I. et al.* Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study // *Nat. Nanotechnol.* 2008. 3. 423–428.
24. *Rodriguez-Yanez Y., Munoz B., Albores A.* Mechanisms of toxicity by carbon nanotubes // *Toxicol. Mech. Methods*. 2013. 23. 178–195.
25. *Rossignol D.A., Frye R.E.* Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism // *Front. Physiol.* 2014. 5. 150.
26. *Rydman E.M., Ilves M., Koivisto A.J. et al.* Inhalation of rod-like carbon nanotubes causes unconventional allergic airway inflammation // *Part Fibre Toxicol.* 2014. 11. 48.
27. *Shvedova A.A., Kisin E.R., Mercer R. et al.* Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005. 289. L698–L708.
28. *Snyder-Talkington B.N., Dong C., Sargent L.M. et al.* mRNAs and miRNAs in whole blood associated with lung hyperplasia, fibrosis, and bronchiolo-alveolar adenoma and adenocarcinoma after multi-walled carbon nanotube inhalation exposure in mice // *J. Appl. Toxicol.* 2015. 328. 66–74.
29. *Veremchuk L.V., Yan'kova V.I., Vitkina T.I. et al.* Urban air pollution, climate and its impact on asthma morbidity // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2016. 6. (1). 76–79.

MECHANISM OF PATHOLOGICAL EFFECT OF MULTILAYER CARBON NANOTUBES WITH DIFFERENT LEVELS OF METALLIC IMPURITIES

Tat'yana Isaakovna VITKINA¹, Vera Innokent'evna YAN'KOVA¹,
Tat'yana Alexandrovna GVOZDENKO¹, Vladimir L'vovich KUZNETSOV²,
Dmitriy Victorovich KRASNIKOV², Karolina Andreevna SIDLETSKAYA¹,
Vladimir Victorovich CHAYKA³, Kirill Sergeevich GOLOKHVAST^{1,3}

¹ Vladivostok Affiliation of the Far East Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology – Institute for Climatology and Rehabilitation Treatment
690105, Vladivostok, Russkaya str., 73-g

² Institute of Catalysis n.a. G.K. Boreskov SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentev av., 5

³ Far East Federal University
690990, Vladivostok, Sukhanov str., 8

The aim of the study was to research the mechanism of pathological effect of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) with different content of metallic impurities. **Material and methods:** we evaluated the impact of two types of MWCNTs on peroxidation processes and state of immune cells in healthy donors *in vitro*. **Results and discussion.** We showed that the main mechanism of MWCNTs effect is oxidative stress, its intensity depends on the content of metal impurities. It is assumed that the effect of MWCNTs may cause switching to the classical way of IL-6 signaling for the regulation of the inflammatory process and compensation of apoptotic changes.

Key words: multi-walled carbon nanotubes, the mechanism of pathological effect.

Vitkina T.I. – doctor of biological sciences, head of the laboratory of medical ecology and recreational resources, professor RAS, e-mail: tash30@mail.ru

Yan'kova V.I. – candidate of biological sciences, associate professor, senior researcher of the laboratory of medical ecology and recreational resources, e-mail: jankova_nch@list.ru

Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of rehabilitation treatment, e-mail: tagvozdenko@mail.ru

Kuznetsov V.L. – candidate of chemical sciences, senior researcher, head of group of the synthesis of surface areas compounds, e-mail: kuznet@catalysis.ru

Krasnikov D.V. – candidate of chemical sciences, researcher of group for the synthesis of surface areas compounds, e-mail: krasnikovdmitry@gmail.com

Sidletskaya K.A. – assistant-researcher of the laboratory for biomedical research, d-karolina-a@mail.ru

Chayka V.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of Nanotechnology Research and Education Center, e-mail: chayka.vvdyfu@mail.ru

Golokhvast K.S. – doctor of biological sciences, senior researcher of the laboratory of medical ecology and recreational resources, deputy director on development, e-mail: droopy@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ГЛИПРОЛИНОВ PGP, RGP, PRPGP НА СИНТЕЗ ДНК В ЭПИТЕЛИИ ЯЗЫКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И НА МОДЕЛИ ИНДОМЕТАЦИНОВОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИИ

Марина Юрьевна ФЛЕЙШМАН, Иван Владимирович ТОЛСТЕНОК

*Центральная научно-исследовательская лаборатория
Дальневосточного государственного медицинского университета Минздрава России
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35*

Цель исследования – изучить влияние глипролинов: пролил-глицил-пролина (PGP), аргинил-глицил-пролина (RGP) и пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин (PRPGP) на синтез ДНК в эпителии языка и 12-перстной кишки белых мышей в физиологических условиях и на модели гастропатии, индуцированной индометацином. **Материал и методы.** В эксперименте использовали белых мышей-самцов. Пептиды вводили внутривентриально в дозе 1 мг/кг массы тела, индометацин – 250 мг/кг. Процессы синтеза ДНК оценивали методом автордиографии с ³H-тимидином. Рассчитывали показатель индекс меченых ядер (ИМЯ). **Результаты и их обсуждение.** В физиологических условиях пятикратное введение пептидов PGP, RGP, PRPGP вызвало угнетение синтеза ДНК в покровном эпителии языка. Отмечено уменьшение величины показателя ИМЯ в ответ на введение пептида PRPGP в эпителии 12-перстной кишки. Пролиферативная активность покровного эпителия языка и 12-перстной кишки падала под действием индометацина, предварительное введение пептидов PGP, RGP и PRPGP стимулировало пролиферативные процессы на модели гастроэнтеропатии в исследуемых эпителиях.

Ключевые слова: глипролины, гастроэнтеропатия, эпителий языка, эпителий 12-перстной кишки, синтез ДНК, автордиография, ИМЯ.

В составе многих регуляторных пептидов в качестве стабилизаторов присутствуют глипролины – ди- и трипептиды: глицил-пролин, пролил-глицин, гидроксипролил-глицин, глицил-гидроксипролил, пролил-глицил-пролин (PGP), гидроксипролил-глицил-пролин [3, 4]. Исследования пептидов данного семейства на различных экспериментальных моделях выявили широкий спектр их биологической активности: глипролины оказывают влияние на кальциевый гомеостаз нейронов, обладают противозвонной и дезагрегационной активностью [6, 8, 10]. Отмечают комплекс нейропротективных свойств глипролинов [3, 12, 14, 16]. Ацетилированная форма PGP рассматривается в настоящее время в качестве потенциального биомаркера хронической обструктивной болезни легких [3, 21]. Сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории Дальневосточного государственного медицинского университета (ЦНИЛ ДВГМУ) (г. Хабаровск) получены данные о влиянии регуляторных пептидов, в том числе глипролинов, в диапазоне доз от 0,1 до 1 мг/кг массы тела на

различные ткани и органы экспериментальных животных – язык, роговицу, желудок, кишечник, кожу, печень [15, 17, 20] – в физиологических условиях и на модели гастропатии. При однократном введении аналога дерморфина седатина (Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-OH) в дозе 10 мкг/кг массы тела снижался показатель индекса меченых ядер (ИМЯ) в языке мышей как через 4, так и через 24 ч, в то время как инъекция 100 мкг/кг массы тела седатина в тех же условиях, наоборот, приводила к увеличению ИМЯ. Пятикратное введение седатина в дозе 100 мкг/кг индуцировало выраженную стимуляцию процессов синтеза ДНК в эпителии СОЖ в 1,6 раза, безаргининовый аналог седатина не влиял на синтез ДНК. В роговице в ответ на однократное введение седатина (10 мкг/кг) наблюдали угнетение синтеза ДНК, а на пятикратное – стимуляцию. В печени мальков осетра после инкубации с седатином увеличилась буферная емкость антиоксидантной и антирадикальной системы защиты, а также перекисная резистентность; увеличивались показатели зон ядрышкового организатора. В слизистой обо-

лочке желудка наблюдали репаративный эффект даларгина, седатина, седатина с аргинином на модели гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [19].

Интерес к изучению влияния глипролинов на тканевой гомеостаз желудочно-кишечного тракта вызван необходимостью оптимизации лечения и профилактики НПВП-гастроэнтеропатии. Широко применяемые в медицинской практике НПВП имеют ряд побочных эффектов, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта [6]. НПВП назначают повсеместно, при этом до 2 % пациентов имеют осложнения в виде гастроэнтеропатии [23]. Основным механизмом повреждения эпителия желудочно-кишечного тракта считается блокада неселективными НПВП (индометацин) циклооксигеназы 1 типа, обеспечивающей синтез простагландинов. Ульцерогенное действие индометацина связывают с нарушением физиологической регенерации эпителиальных клеток слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [5]. С.И. Рябов и соавт. отмечают, что повреждение кишечной стенки индуцируется пероральным приемом НПВП [13]. Существуют данные о снижении пролиферативной активности (индекс Ki-67) эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника у пациентов на фоне приема НПВП [7, 11].

Единственная группа препаратов, используемых клиническими фармакологами при лечении НПВП-ассоциированных язв, – ингибиторы протонного насоса – обладают хорошим противоязвенным эффектом в слизистой оболочке желудка, но не могут гарантировать отсутствие кровотечений в кишечнике. Заброс кислого содержимого желудка при рефлюкс-эзофагите в ротовую полость также негативно сказывается на состоянии слизистых оболочек. Исследование процессов синтеза ДНК в эпителиоцитах языка и 12-перстной кишки на модели НПВП-гастроэнтеропатии после введения пептидов PGP, RGP, PRPGP ранее не проводилось. Кроме того, в процессе эмбриогенеза эпителиальная ткань языка формируется из эктодермы, а ворсинки и крипты однослойного призматического эпителия 12-перстной кишки – из энтодермы. Изучение влияния глипролинов на разные по происхождению ткани позволяет накапливать базу данных для дальнейшего исследования механизмов регенерации.

Результаты нашего эксперимента позволяют оценить цитопротективные свойства трех глипролинов. Актуальность поиска новых лекарственных препаратов для лечения и профилактики гастроэнтеропатий обусловила цель работы – изучить влияние глипролинов PGP, RGP, PRPGP

на синтез ДНК в эпителии языка и 12-перстной кишки белых мышей в физиологических условиях и на модели гастропатии, индуцированной индометацином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на 57 белых мышках-самцах массой 25–28 г. При постановке опытов руководствовались Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. Пептиды, полученные из лаборатории пептидного синтеза сектора регуляторных пептидов Института молекулярной генетики РАН (PGP, аргинил-глицил-пролин (RGP), пролил-аргинил-пролил-глицил-пролин (PRPGP)), вводили животным внутривенно в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в сутки в течение пяти суток, контрольная группа аналогичным образом получала эквивалентное количество 0,9%-го раствора хлорида натрия. Доза пептидов в 1 мг/кг была выбрана на основании ранее проведенных исследований, в которых наблюдали максимальный противоязвенный эффект глипролина PGP [10]. На 5-е сутки животные, кроме инъекции, интрагастрально получали индометацин в дозе 250 мг/кг. Животные вывелись из эксперимента путем декапитации на 7-е сутки.

Для исследования брали образцы средней трети языка, а также 12-перстную кишку (5–10 мм от луковицы). ИМЯ подсчитывали путем просмотра 2,5 тыс. клеток генеративной зоны и выражали в процентах (ИМЯ – это отношение числа меченых тимидином клеток к общему числу клеток генеративного слоя); генеративная зона эпителия языка представляет собой базальный и шиповатый слои верхней и боковой поверхностей, 12-перстной кишки – дно крипт ворсинок продольных послойных срезов.

Анализ пролиферативной активности эпителия языка и 12-перстной кишки осуществляли методом автордиографии с ³H-тимидином. Метод автордиографии выявляет ядра, находящиеся в синтетическом периоде митотического цикла. В этом периоде клетки способны активно захватывать тимидин, включая его в синтез ДНК. Наличие радиоактивной «метки» в клетке невозможно трактовать двояко, в отличие от результата иммуногистохимического окрашивания. Метод автордиографии считается объективным при оценке процессов синтеза ДНК в клетках [22]. ³H-тимидин вводили в дозе 1 мКи/г массы тела. Радиоавтографы изготавливали по принятой в лаборатории методике с использованием фотоэмульсии Pford Scientific Product K.2 Emulsion in gel form (CAT # 1355109; Agar Scientific Ltd., США).

Полученные данные проверяли на нормальность распределения для малых выборок и представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пятикратное введение пептидов PGP, RGP, PRPGP в дозе 1 мг/кг массы тела вызвало снижение синтеза ДНК в покровном эпителии языка мышей по сравнению с группой «контроль»; в покровном эпителии 12-перстной кишки снижение ИМЯ вызывал только пептид PRPGP (см. таблицу). После однократного интрагастрального введения индометацина в дозе 250 мг/кг массы тела наблюдалось угнетение синтеза ДНК, что выразилось в снижении величины показателя ИМЯ в покровных эпителиях языка и 12-перстной кишки по сравнению с контрольными группами (см. таблицу). Предварительное введение пептидов PGP, RGP, PRPGP на модели гастроэнтеропатии стимулировало синтез ДНК в эпителии 12-перстной кишки по сравнению с группой «индометацин», но не превышало контрольных значений. В эпителии языка стимуляцию синтеза ДНК наблюдали в ответ на введение трипептида RGP.

Таким образом, предварительное пятикратное введение аргининсодержащих глипролинов в дозе 1 мг/кг массы тела показало снижение ИМЯ в слизистой оболочке языка. Анализируя полученные данные, мы не нашли корреляции между эффектами глипролинов и дерморфинов, дерморфинов с аргинином. Полученные эффекты могут быть объяснены особенностями активации NO-синтаз. В эндотелиоцитах присутствуют все

три формы NO-синтазы – нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS). Активность нейрональной и эндотелиальной NO-синтаз зависит от уровня кальция, а индуцибельной (кальцийнезависимой) – от содержания субстрата (L-аргинина). Можно предположить, что в физиологических условиях из-за высокой концентрации аргинина активируется iNOS, синтезируя количество оксида азота, достаточное для угнетения синтеза ДНК. Кроме того, не все 100 % от вводимой дозы остаются в организме. К тому же наличие щелочной аминокислоты L-аргинина в пептидах RGP и PRPGP стимулирует их проникновение в клетку.

Можно предположить, что концентрация оксида азота в эпителиальных клетках языка и 12-перстной кишки достаточно высока, так как доза пептида составила 1 мг/кг массы тела. Проведя расчеты по уравнению химической реакции, мы рассчитали теоретическую концентрацию оксида азота, полученного из аргинина, после протеолиза пептида RGP по реакции [9]: $2\text{Arg} + 3\text{НАДФН} + 4\text{O}_2 + 3\text{H}^+ \rightarrow 2\text{Cit} + 2\text{NO} + 3\text{НАДФ}^+ + 4\text{H}_2\text{O}$.

При массе мышца-самца 25 г доза пептида RGP, введенная в организм мышца, равна 25 мкг. Атомная масса остатка аргинина в пептиде составляет 157 Да, а молярная масса – соответственно 157 г/моль. Молярная масса пептида RGP составляет 328 г/моль. Рассчитали количество граммов остатка аргинина в пептиде RGP (47,87 % от исходной дозы), равное $1,19 \times 10^{-5}$ г. Затем через приведенное выше уравнение реакции рассчитали массу образующегося оксида азота (II), учитывая молярную массу L-аргинина (174,2 г/моль) и оксида азота (30 г/моль), она составила $2,1 \times 10^{-6}$ г. Количество вещества оксида азота равно $6,83 \times 10^{-8}$ моль; исходя из того,

Таблица

Влияние предварительного пятикратного введения пептидов PGP и RGP на процессы синтеза ДНК в покровном эпителии языка и 12-перстной кишки белых мышца, получавших индометацин (ИМЯ, %)

Группа животных	Эпителий языка	Эпителий 12-перстной кишки
Контроль ($n = 6$)	$11,00 \pm 0,44$	$8,36 \pm 0,28$
Индометацин ($n = 6$)	$5,47 \pm 0,35^*$	$5,00 \pm 0,52^*$
PRPGP ($n = 6$)	$7,11 \pm 0,40^{***}$	$6,64 \pm 0,30^*$
PGP ($n = 7$)	$8,99 \pm 0,40^{***}$	$8,88 \pm 0,28^{**}$
RGP ($n = 6$)	$7,79 \pm 0,38^{***}$	$7,81 \pm 0,56^{**}$
PRPGP + индометацин ($n = 8$)	$5,71 \pm 0,29^*$	$7,28 \pm 0,31^{***}$
PGP + индометацин	$7,94 \pm 0,34^{***}$ ($n = 7$)	$7,96 \pm 0,46^{**}$ ($n = 10$)
RGP + индометацин ($n = 8$)	$6,40 \pm 0,44^*$	$7,60 \pm 0,58^{**}$

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «контроль», ** – группы «индометацин».

что объем циркулирующей крови у мыши массой 25 г составляет 77 мл/кг, рассчитали теоретическую молярную концентрацию пептида: 35 мкМ. Аналогичные расчеты проведены для пептида PRPGP, теоретическая молярная концентрация которого составила 22,3 мкМ.

Исходя из расчетов, при нахождении в системном кровотоке даже 1 % (350 нМ) оксида азота от максимально возможной концентрации (35 мкМ), он может не только ингибировать синтез ДНК, но и направлять клетку на развитие апоптотического каскада реакций вследствие накопления белка p53. Это говорит о значимой, возможно, минимально токсической, дозировке применяемых нами аргининсодержащих пептидов. При дозе аргининсодержащих глипролинов 100 мкг/кг в системном кровотоке, возможно, может находиться от 1 до 20 % (3,5–70 нМ) оксида азота от максимально возможной (350 нМ) концентрации. Это ведет к активации каскада биохимических реакций, направленных на пролиферацию [24], что подтверждается ранее проведенными исследованиями в ЦНИЛ ДВГМУ [1, 2, 18].

Клинические исследования пептидных препаратов, проводимые в том числе в ЦНИЛ ДВГМУ, показали их высокую активность при некоторых патологиях [1, 2, 8, 11, 18]. В связи с вышеизложенным, актуальны поиск новых последовательностей олигопептидов семейства глипролинов и расширение показаний к применению пептидных препаратов. Это позволит, во-первых, увеличить безопасность фармакотерапии, так как пептидные препараты представляют собой естественные для организма аминокислоты, а во-вторых – улучшить прогноз пациентов с НПВП-гастроэнтеропатией, что напрямую связано с качеством жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пептиды PGP и RGP нивелировали негативное воздействие индометацина, повышая синтез ДНК в эпителиоцитах 12-перстной кишки. В эпителии 12-перстной кишки белых мышей наблюдается более выраженный репаративный эффект некоторых глипролинов по сравнению с эпителием языка.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность заведующему отделом физиологически активных веществ академику д.х.н. Н.Ф. Мясоедову и сотруднику сектора регуляторных пептидов Института молекулярной генетики РАН к.х.н. Л.А. Андреевой за предоставленные пептиды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеенко С.А., Тимошин С.С., Болоняева Н.А. и др. Влияние даларгина на репаративную способность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при различных гастроэнтерологических заболеваниях // Дальневост. мед. журн. 2010. (3). 15–18.
2. Болоняева Н.А., Животова Е.Ю., Флейшман М.Ю. и др. Применение даларгина для профилактики и лечения НПВП-гастропатий // Дальневост. мед. журн. 2005. (2). 28–30.
3. Ашмарин И.П. Глипролины в составе регуляторных трипептидов // Нейрохимия. 2007. (1). 5–7.
4. Ашмарин И.П., Каменский А.А., Ляпина Л.А. и др. Глипролины как самостоятельные регуляторы и стабилизаторы других пептидов // Вопр. биологии, медицины и фармац. химии. 2002. (1). 24–27.
5. Василенко В.Х., Цодиков Г.В., Мишушкин О.Н. Влияние некоторых противоревматических средств на слизистую оболочку желудка // Клин. медицина. 1971. (1). 3–9.
6. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение) // Терапевт. арх. 2012. 83. (5). 74–79.
7. Дудаева Н.Г. Клинико-морфологическая характеристика энтеропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами // Бюл. мед. Интернет-конф. 2013. 3. (3). 577–579.
8. Животова Е.Ю., Лебедько О.А., Флейшман М.Ю. и др. Участие регуляторных пептидов в регуляции тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудка // Дальневост. мед. журн. 2013. (1). 101–105.
9. Жилюк В.И., Мамчур В.И. Роль эндотелия в механизмах нейропротекторного действия ноотропных средств в условиях гипергликемии // Журн. НАМН Украины. 2013. 19. (2). 184–193.
10. Жуйкова С.Е. Влияние некоторых пролинсодержащих пептидов на гомеостаз слизистой оболочки желудка в экспериментах на животных: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2003.
11. Ожегов Е.В., Животова Е.Ю., Лебедько О.А. и др. Состояние пролиферативных процессов и выраженность оксидативного стресса в слизистой оболочке подвздошной кишки при болезни Крона // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2011. 152. (10). 400–403.
12. Рочев Д.Л., Оберган Т.Ю., Ляпина Л.А. Оценка влияния глипролинов RGPL и LPGP на процессы полимеризации фибрина и липидный профиль в условиях *in vivo* // Тромбоз, гемостаз и реол. 2012. 52. (4). 45–49.
13. Рябов С.И., Звягинцева М.А., Дугин С.Ф. Бактериальная колонизация индометацин-индуцированных язв тонкого кишечника крысы // Успехи соврем. естествознания. 2011. (3). 35–38.

14. Сторожевых Т.П., Тухбатова Г.Р., Сенилова Я.Е. и др. Влияние семакса и его фрагмента Pro-Gly-Pro на кальциевый гомеостаз нейронов и их выживаемость в условиях глутаматной токсичности // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. 143. (5). 538–541.

15. Тимошин С.С., Флейшман М.Ю., Лебедево О.А. и др. Морфогенетические эффекты аналогов дерморфина в различных клеточных популяциях // Дальневост. мед. журн. 2010. (3). 70–73.

16. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В. и др. Влияние глипролинов PGP, GP, PG на гомеостаз слизистой оболочки желудка при стрессорной модели язвообразования у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2010. 149. (1). 30–33.

17. Флейшман М.Ю. Морфогенетическая активность дерморфина и его аналогов в различных клеточных популяциях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2010.

18. Флейшман М.Ю., Животова Е.Ю., Лебедево О.А. и др. Протективное действие аналога дерморфина седатина на индуцируемое индометацином повреждение слизистой оболочки желудка // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. 148. (7). 72–75.

19. Флейшман М.Ю., Кузнецов А.В., Радивоз М.И. и др. Влияние синтетического аналога

дерморфина – седатина на процессы клеточного деления в эпителии роговицы и языка белых крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1996. 121. (6). 641–644.

20. Флейшман М.Ю., Толстенок И.В., Лебедево О.А. и др. Влияние глипролинов на синтез ДНК и свободнорадикальное окисление в слизистой оболочке желудка мышей в физиологических условиях и при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. 159. (4). 500–503.

21. Abdul R.M., Fernstrand A.M., Redegeld F.A. et al. The matrikine PGP as a potential biomarker in COPD // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2015. 308. (11). L1095–L1101.

22. Shabalkin I.P., Grigor'eva E.Yu., Shabalkin P.I. et al. Reparation as a factor contributing to genetic variability of the biological system // Bull. Exp. Biol. Med. 2014. 158. (1). 170–175.

23. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage // Arthritis Res. Ther. 2013. 15. (Suppl. 3). S3.

24. Thomas D.D., Ridnour L.A., Isenberg J.S. et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling // Free Radic. Biol. Med. 2008. 45. (1). 18–31.

INFLUENCE OF GLYPROLINES PGP, RGP, PRPGP ON DNA SYNTHESIS IN THE EPITHELIUM OF TONGUE AND DUODENUM OF WHITE MICE UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND ON A MODEL OF GASTROENTEROPATHY

Marina Yurievna FLEYSHMAN, Ivan Vladimirovich TOLSTENOK

The Far-East State Medical University of Minzdrav of Russia
680000, Khabarovsk, Muraviev-Amurskiy str., 35

The purpose of study. Influence of glyprolines PGP, RGP, PRPGP on the DNA synthesis in the epithelium of the tongue and duodenum of white mice under physiological conditions and on the model indometacin gastropathy was studied. Material and methods. Male white mice were used in the experiment. Peptides were administered intraperitoneally at a dose of 1 mg / kg, indomethacin – 250 mg / kg. Proliferative activity was evaluated with 3H-thymidine autoradiography (dosage 1 µgKu/g). We counted labeling nuclei index (LNI). Results and discussion. The fivefold peptides PGP, RGP, PRPGP introduction caused suppression of DNA synthesis in the surface epithelium of the tongue in physiological conditions. Peptide PRPGP reduces labeling nuclei index in the epithelium of duodenal. Intragastric administration of indomethacin caused the decrease in the proliferative activity of the surface epithelium of tongue and duodenum. Preliminary five times intraperitoneal injection of peptides PGP, RGP and PRPGP stimulates proliferative processes in the models of NSAID-gastropathy in the epithelium of the tongue and duodenum.

Key words: glyprolines, gastroenteropathy, epithelium of tongue, epithelium of duodenum, DNA synthesis, autoradiography, LNI.

Fleyshman M. Yu. – doctor of medical sciences, assistant professor of the central scientific research laboratory, e-mail: marfl@yandex.ru

Tolstenok I. V. – applicant of the central scientific research laboratory, e-mail: toiv@bk.ru

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА ИЗ ТКАНЕЙ СВИНЫХ ПОЧЕК НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ганна Викторовна ЖАРИКОВА, Александр Юрьевич ЖАРИКОВ,
Валерий Иванович КИСЕЛЕВ, Олеся Николаевна МАЗКО,
Олеся Геннадьевна МАКАРОВА, Виктория Олеговна КИРЬЯКОВА

*Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40*

Цель исследования – изучение влияния пептидного комплекса из тканей свинных почек на показатели свободно-радикального окисления при экспериментальной мочекаменной болезни. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 35 аутбредных самцах крыс сток Вистар массой 200–250 г, которые были разделены на 3 группы: группа сравнения (11 интактных крыс); контроль заболевания (12 крыс), где на протяжении шести недель животные получали в виде питья 1%-й раствор этиленгликоля; группа лечения – 12 крыс, которым вводили по 15 мг пептидного комплекса из тканевого материала свинных почек. Пептидный комплекс был получен методом уксусно-кислой экстракции из лиофильно высушенного гомогената свинных почек. **Результаты и их обсуждение.** По истечении шести недель эксперимента с целью изучения активности процессов свободно-радикального окисления (СРО) в почках, а также для проведения морфологических исследований почек подопытных животных подвергали эвтаназии с соблюдением актуальных этических норм. Активность процессов СРО оценивали по совокупности показателей про- и антиоксидантного статусов. Для этого в почечной ткани определяли концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП), общую прооксидантную активность и активность антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы (ГПО). Морфологическое исследование почек крыс проводили с использованием светооптической микроскопии, окрашивая материал метенамином-серебром. В результате моделирования МКБ концентрация ТБРП в почках увеличилась в 4 раза относительно группы сравнения, а активность ГПО снизилась в 1,9 раза ($p < 0,001$). При этом в группе лечения концентрация ТБРП по сравнению с контролем заболевания снизилась в 2 раза ($p < 0,001$), а активность ГПО возросла на 246 % ($p < 0,001$). Результаты морфометрии показали, что средняя площадь формирующихся в почках камней после проведенного лечения снизилась в 12,1 раза: с $11,5 \pm 1,7$ мкм² в контроле заболевания до $0,95 \pm 0,05$ мкм² в группе лечения ($p < 0,001$). Таким образом, трехнедельное применение пептидного комплекса из свинных почек существенно ослабляет окислительный стресс в почечной ткани крыс при экспериментальной МКБ, что сопровождается многократным снижением размеров почечных камней.

Ключевые слова: пептидный комплекс, свободно-радикальное окисление, мочекаменная болезнь, свинные почки.

Ранее нами получена и успешно апробирована в эксперименте новая биомедицинская субстанция из свинных почек для лечения мочекаменной болезни (МКБ) [1, 5]. Продолжая разработку нового антилитогенного лекарственного средства на основе тканевого материала свинных почек, мы решили проверить гипотезу о том, что фармакологический эффект указанной субстанции в отно-

шении МКБ определяется короткоцепочечными пептидами. В этой связи необходимо было изучить влияние полученного пептидного комплекса из тканей свинных почек на основные звенья патогенеза нефролитиаза.

Современные представления о механизме формирования почечных камней отводят важную роль в формировании первичного очага литоген-

Жарикова Г.В. – научный сотрудник Центра медико-биологических исследований, e-mail: ganna1704@mail.ru

Жариков А.Ю. – д.б.н., зав. кафедрой фармакологии, e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Киселев В.И. – д.м.н., член-кор. РАН, проф. кафедры нормальной физиологии, e-mail: vik@agmu.ru

Мазко О.Н. – к.б.н., зав. лабораторией биомедицины Центра медико-биологических исследований, e-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Макарова О.Г. – к.фарм.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицины Центра медико-биологических исследований, e-mail: olesia552@mail.ru

Кирьякова В.О. – к.фарм.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицины Центра медико-биологических исследований, e-mail: kiryakova_viktoria@mail.ru

неза окислительному стрессу в почечной ткани [4, 6]. Считается, что перекисное окисление липидов клеточных мембран, индуцируемое активными формами кислорода (АФК), к которым относятся такие интермедиаты кислорода, как супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пероксид водорода, синглетный кислород, вызывает гибель апикального слоя нефроцитов [2, 4, 6]. В результате возникшего контакта с мочой этот участок уротелия покрывается новым матричным слоем, состоящим главным образом из почечных протеинов и ионов, а затем на этой новой матрице осаждаются нерастворимые кристаллы и начинается формирование почечного конкремента [4]. Поэтому коррекция окислительного стресса является важным фактором, способствующим эффективному фармакологическому лечению мочекаменной болезни.

Учитывая вышесказанное, целью настоящего исследования стало изучение динамики свободнорадикального окисления в почках крыс при экспериментальной мочекаменной болезни в условиях длительного применения пептидного комплекса из тканей свиных почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 35 аутбредных самцах крыс сток Вистар массой 200–250 г, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной лабораторной диеты. Моделирование МКБ осуществлялось по общепринятой этиленгликолевой модели, согласно которой литогенез провоцируется постоянным употреблением подопытными животными в виде питья 1%-го раствора этиленгликоля [3].

Подопытные животные были разделены на три группы. В первой группе (группа сравнения), насчитывавшей 11 особей, на протяжении шести недель в качестве питья давалась обычная водопроводная вода. Во второй группе (контроль заболевания) 12 крыс на протяжении шести недель получали в виде питья 1%-й раствор этиленгликоля. Крысам третьей группы (группа лечения, 12 особей) начиная с 4-й недели на фоне продолжающегося потребления этиленгликоля ежедневно в течение последующих трех недель внутрижелудочно вводился пептидный комплекс из тканевого материала свиных почек в дозе 15 мг.

Пептидный комплекс был получен методом уксусно-кислой экстракции из лиофильно высушенного гомогената свиных почек. Для этого лиофильно высушенный гомогенат свиных почек заливали 0,1 N уксусной кислотой в соотношении 1:10 и экстрагировали в течение 24 ч при 5 °С с

периодическим перемешиванием. По окончании экстракции замораживали при –20 °С, затем сразу оттаивали и профильтровывали через фильтр с размером пор 0,22 мкм, после чего осаждали пептиды ацетоном. Для этого полученный первичный экстракт заливали ацетоном в соотношении 1:6 и выдерживали при 5 °С в течение 18 ч, затем отделяли осадок декантацией и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученный осадок растворяли в 100 мл дистиллированной воды, осадок примесей во вторичном экстракте отделяли фильтрованием, супернатант выпаривали и досушивали в течение 48 ч при 60 °С.

По истечении шести недель эксперимента с целью изучения активности процессов свободнорадикального окисления (СРО) в почках, а также для проведения морфологических исследований почек подопытных животных подвергали эвтаназии с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Активность процессов свободнорадикального окисления оценивали по совокупности показателей про- и антиоксидантного статусов [2, 6]. Показатели прооксидантного статуса определяли в гомогенате коркового вещества почек. Суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободнорадикальных метаболитов, общую прооксидантную активность оценивали по интенсивности окраски флуоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой. Дополнительно определяли концентрацию в ткани тиобарбитуратреактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП).

Активность антиоксидантной системы исследовали в гомогенате коркового вещества почек, определяя активность антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Активность каталазы оценивали по подавлению ферментом окисления молибдата натрия перекисью водорода, активность СОД – по содержанию в пробе нитроформазана, окрашенного продукта восстановления нитротетразолия супероксид-анионом. Маркером активности ГПО служила концентрация восстановленного глутатиона в цветной реакции с реактивом Элмана.

Морфологическое исследование почек крыс проводили с использованием светооптической микроскопии, окрашивая материал метенамином-серебром.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Манна–Уитни [7]. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате шестинедельного моделирования экспериментальной МКБ в группе контроля заболевания были зафиксированы отчетливые признаки формирования оксидативного стресса в почечной ткани. Как следует из рисунка, концентрация ТБРП увеличилась в 4 раза относительно группы сравнения ($p < 0,001$). Общая проксидантная активность в целом оставалась стабильной: $75,5 \pm 2,71$ % в группе сравнения и $67,1 \pm 5,50$ % в контроле заболевания (на рисунке не представлено). Параллельно наблюдались изменения активности антиоксидантных ферментов. Так, активность ГПО в контроле заболевания снизилась в 1,9 раза относительно группы сравнения ($p < 0,001$). На этом фоне активность каталазы и СОД при моделировании МКБ, напротив, возросла относительно группы сравнения в 1,6 и 2,4 раза соответственно: с $14,9 \pm 1,6$ до $26,6 \pm 3,4$ % ($p < 0,001$) и с $11,9 \pm 0,8$ до $28,1 \pm 2,8$ % ($p < 0,001$).

В то же время трехнедельное применение пептидного комплекса из тканей свиных почек привело к существенным изменениям показателей свободнорадикального окисления. Как показано на рисунке *а*, концентрация ТБРП по сравнению с контролем заболевания уменьшилась в 2 раза (с $11,5 \pm 0,84$ до $5,7 \pm 0,40$ мкмоль; $p < 0,001$). При этом активность ГПО возросла на 246 %, составив $49,2 \pm 6,32$ ($p < 0,001$) и превышая уровень крыс группы сравнения в 1,3 раза (см. рисунок, *б*). Активность каталазы и СОД после трех недель введения испытуемого экстракта сохранилась неизменной по сравнению с контролем заболева-

ния, составив $22,3 \pm 3,9$ и $35,4 \pm 2,8$ % соответственно (на рисунке не представлено).

Таким образом, в результате проведенного курса лечения пептидным экстрактом из свиных почек произошло существенное уменьшение выраженности окислительного стресса в почках крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью. Во-первых, об этом свидетельствует двукратное снижение концентрации ТБРП, основным представителем которых является малоновый диальдегид. Как известно, перекисное окисление липидов – сложный многостадийный процесс, имеющий каскадный характер, которому присуща разнообразная природа образующихся продуктов. Первичные метаболиты ПОЛ являются неустойчивыми соединениями и подвергаются дальнейшему окислению с образованием устойчивых вторичных продуктов: кетонов, спиртов, низкомолекулярных кислот (муравьиной, уксусной, масляной), их основную часть составляет малоновый диальдегид, который является биохимическим маркером перекисного окисления биополимеров [2]. Поэтому полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении при применении пептидного экстракта интенсивности окислительного повреждения мембран нефроцитов.

Кроме того, в группе лечения произошло увеличение активности ГПО в 2,5 раза относительно контроля заболевания. ГПО – глутатион-зависимый антиоксидантный фермент, локализованный в цитозоле (70–80 %) и митохондриях (20–30 %) всех клеток млекопитающих. Несмотря на то что ГПО имеет несколько изомеров,

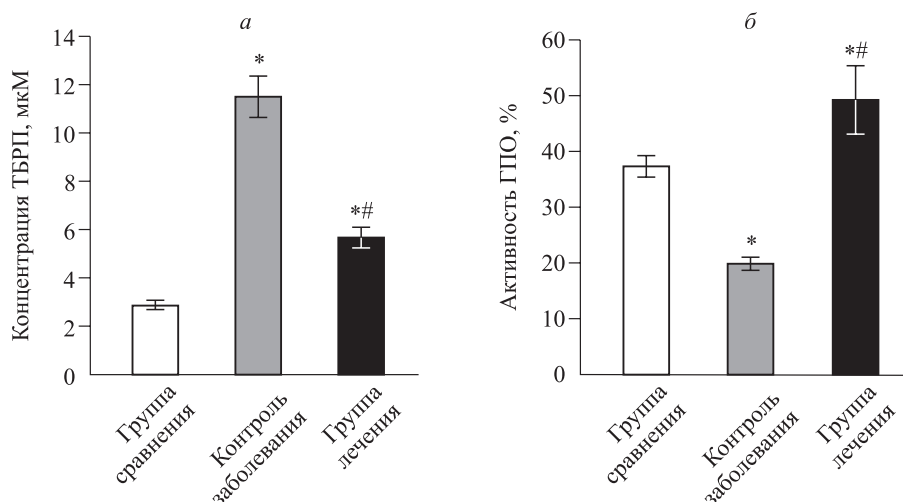


Рис. Влияние пептидного комплекса из тканей свиных почек на концентрацию ТБРП (*а*) и активность ГПО (*б*) в почечной ткани крыс. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы сравнения, # – контроля заболевания

наиболее широко представлена «классическая» селенсодержащая изоформа ГПО1. При этом во всех катализируемых ГПО реакциях происходит окисление глутатиона (GSH) с образованием его конъюгированной формы (GSSG) [2]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об активации ферментной антиоксидантной защиты в почках подопытных животных. Не исключено, что в условиях смоделированной МКБ ГПО участвовала в нейтрализации большого количества образующихся АФК, вследствие чего ее активность снизилась почти в 2 раза. В то же время под влиянием пептидного комплекса из тканей свиных почек, судя по всему, возникли условия для роста антирадикальной активности ГПО, что и было зафиксировано в эксперименте.

Таким образом, трехнедельное применение пептидного экстракта из свиных почек привело к значительному ослаблению окислительного повреждения нефроцитов и росту ферментной антиоксидантной защиты в почечной ткани. Такие изменения, согласно современным представлениям о патогенезе нефролитиаза, должны были способствовать снижению интенсивности литогенеза. Подтверждение этому было получено по результатам проведенной морфометрии. Оказалось, что в контроле заболевания средняя площадь формирующихся в почках камней составила $11,5 \pm 1,7$ мкм², в то время как в группе лечения величина этого показателя была меньше в 12,1 раза ($0,95 \pm 0,05$ мкм², $p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное применение пептидного комплекса из тканей свиных почек при экспериментальной мочекаменной болезни приводит к снижению

концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов в почечной ткани крыс и увеличению активности глутатионпероксидазы. Это сопровождается многократным снижением размеров почечных камней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брюханов В.М., Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф. и др. Опыт применения сырья из свиных почек для фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза // Бюл. СО РАМН. 2011. 31. (3). 97–103.
2. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. и др. Методы доклинического (экспериментального) исследования влияния лекарственных средств на функцию почек. Новосибирск: Гео, 2013. 84 с.
3. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза // Нефрология. 2008. 12. (4). 33–36.
4. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрология. 2009. 13. (4). 37–50.
5. Жариков А.Ю., Лампатов В.В., Брюханов В.М. и др. Экспериментальная апробация новой биомедицинской субстанции из свиных почек для лечения мочекаменной болезни // Сиб. науч. мед. журн. 2015. (6). 45–51.
6. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Талалаева О.С. и др. О роли процессов свободнорадикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза // Нефрология. 2008. 12. (1). 58–63.
7. Хафазиянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.

THE INFLUENCE OF THE PEPTIDE COMPLEX OF PIG KIDNEYS ON THE FREE RADICAL OXIDATION BY EXPERIMENTAL UROLITHIASIS

**Ganna Viktorovna ZHARIKOVA, Alexandr Yuryevich ZHARIKOV,
Valeriy Ivanovich KISELEV, Olesya Nikolaevna MAZKO,
Olesya Gennadjevna MAKAROVA, Viktoria Olegovna KIRYAKOVA**

*Altay State Medical University of Minzdrav
656038, Barnaul, Lenin av., 40*

The research objective was to study the influence of the peptide complex of pig kidneys on the free radical oxidation by experimental urolithiasis. The experiments were carried out on 35 outbred Wistar male rats weighing 200–250 g, divided into three groups: comparison group (11 intact rats); control group (12 rats), in which the animals received 1 % ethylene glycol solution during the period of 6 weeks; treatment group (12 rats), in which the animals received the injection of peptide complex of tissue material of pig kidneys in a dose of 15 mg. The peptide complex was received by means of acetic extraction from freeze-dehydrated homogenate of pig kidneys. After six weeks of the experiment the animals were euthanized according to the current ethical standards in order to study the activity of the free-radical oxidation (FRO) process in the kidneys, and also to carry the morphological research of the kidneys of the experimental animals. The activity of FRO process was calculated on the basis of the sum-total of the oxidant and antioxidant statuses. For this purpose the concentration of thiobarbituric reactive fatty acids oxidation products (TBRP), general pro-oxidant activity and the activity of antioxidant enzymes: catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO) were estimated. The morphological research of the rat kidneys was conducted using light-optical microscopy. As a result of modeling of urolithiasis the concentration of TBRP increased by 4.0 times in relation to healthy rats and the activity of GPO decreases by 1.9 times (for both – $p < 0.0001$). In the treatment group the concentration of TBRP decreased by 2 times in comparison with the control group ($p < 0.001$) and the activity of GPO increased by 246 % ($p < 0.001$). According to the results of morphometry the average area of the stones forming in the kidneys after the carried treatment decreased by 12.1 times: from 11.5 ± 1.7 mkm² in the control group to 0.95 ± 0.05 mkm² in the treatment group ($p < 0.001$). Therefore, the three-week intake of peptide complex of pig kidneys significantly weakens the oxidative stress in the kidney tissue of rats by experimental urolithiasis, which is accompanied by considerable size reduction of kidney stones.

Key words: peptide complex, free-radical oxidation, urolithiasis, pig kidneys.

Zharikova G.V. – researcher, e-mail: ganna1704@mail.ru

Zharikov A.Yu. – doctor of biological sciences, head of the department of pharmacology,
e-mail: zharikov_a_y@mail.ru

Kiselev V.I. – doctor of medical sciences, corresponding member of the RAS, professor of the department
of hominal physiology, e-mail: vik@agmu.ru

Mazko O.N. – candidate of biological sciences, head of the biomedical laboratory, e-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Makarova O.G. – candidate of pharmaceutical sciences, senior research assistant of the biomedical laboratory,
e-mail: olesia552@mail.ru

Kiryakova V.O. – candidate of pharmaceutical sciences, senior research assistant of the biomedical laboratory,
e-mail: kiryakova_viktoria@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПОЛОКСАМЕРОМ ГИАЛУРОНИДАЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ

Маргарита Анатольевна ШИЛОВА¹, Константин Игоревич ЕРШОВ^{1,2},
Олег Рувимович ГРЕК¹, Павел Геннадьевич МАДОНОВ^{1,2}, Марина Эдуардовна ФИЛЬ¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологий»
630056, г. Новосибирск, ул. Софийская, 20

В эксперименте на крысах изучены основные фармакокинетические параметры модифицированной полоксамером гиалуронидазы (МПГ) при внутривенном и внутрижелудочном путях введения. Установлено, что внутривенное введение не эффективно, поскольку МПГ слабо проникает в ткани и быстро выводится из организма. При энтеральном введении абсолютная биодоступность МПГ составляет 23,97 %, время циркуляции в плазме крови – 6 ч, максимальная концентрация 55,99 мкг/мл достигается через 2 ч, наибольшее содержание отмечается в печени и почках. Сделан вывод, что с точки зрения клинического позиционирования МПГ оптимальным является энтеральный путь доставки в организм.

Ключевые слова: гиалуронидаза, полоксамер, внутривенное введение, внутрижелудочное введение, фармакокинетика.

Гиалуронидаза обладает выраженными антифибротическими свойствами и используется в медицине для лечения спаечных процессов, рубцовых поражений кожи, контрактур суставов. В настоящее время препараты гиалуронидазы применяются преимущественно парентерально ввиду их низкой биодоступности при введении *per os*, что существенно ограничивает их использование. Исследования последних лет демонстрируют активирующее влияние модифицированной полимерами гиалуронидазы на процесс выхода прогениторных клеток из красного костного мозга и их хоминг в органы, что делает перспективным использование препаратов гиалуронидазы для лечения дегенеративных заболеваний и в регенеративной медицине [1–5, 7, 8]. Модификация фермента полимерами, выполняющими роль систем доставки, позволяет увеличить стабильность, гидрофильность молекулы фермента, а также изменить его фармакокинетические параметры, не влияя на структуру белка [6, 9–12].

Целью данного исследования являлось изучение фармакокинетических параметров модифицированной полоксамером гиалуронидазы (МПГ) при внутривенном и внутрижелудочном введении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 120 крысах-самцах Wistar массой 200–250 г. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), и выводили из опыта согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977).

Объектом исследования являлась МПГ. В результате модификации образуется полимерная мицелла, состоящая из гиалуронидазы (ООО «Самсон-Мед», г. Санкт-Петербург) и полоксаме-

Шилова М.А. – аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: pharmacevt85@list.ru

Ершов К.И. – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

Грек О.Р. – д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

Мадонов П.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

Филь М.Э. – студентка 4-го курса лечебного факультета

ра (торговая марка Pluronic® L31, BASF, США). Для МПГ характерно термообратимое мицеллообразование: при повышении температуры больше 33 °С наблюдается образование мицелл, и при снижении температуры меньше данного значения происходит их разрушение. Количественное обнаружение МПГ проводили методом спектрофлуориметрии в плазме крови, органах и тканях животных. Для детекции МПГ данным методом на образец предварительно наносили флуоресцентную метку – флуоресцеина изотиоцианат (FITC). Интенсивность флуоресценции оценивали на флуориметре (Varian, Австралия) при длине волны 494–525 нм. Концентрацию МПГ в образцах рассчитывали по калибровочным кривым.

Для определения содержания МПГ в плазме крови, органах и тканях при внутрижелудочном введении опытным животным однократно с помощью зонда вводили препарат в виде водного раствора в дозе 176 мг/кг. Распределение МПГ оценивали в органах и тканях с различной степенью васкуляризации, в качестве сильно васкуляризованных использовали ткани печени, почек, сердца и мозга, умеренных – мышцы, слабых – сальник. Забор проб крови, органов и тканей осуществляли через 15, 30 мин и 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 15, 24 часа после введения. Для определения содержания МПГ при внутривенном введении крысам однократно болюсно вводили препарат в дозе 176 мг/кг и через 2, 10, 20, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 8, 10, 24 ч после введения отбирали пробы крови.

В ходе исследования рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: максимальную концентрацию лекарственного средства в плазме крови (органе, ткани) после его однократного введения – C_{max} ; площадь под экспериментальной кривой концентрации лекарственного средства в плазме крови за исследуемый период – AUC_0-t ; общий клиренс – Cl ; объем распределения лекарственного средства – V_d ; период

полувыведения препарата – $T_{1/2}$; среднее время удерживания лекарственного средства в организме – MRT ; константу элиминации – k_{el} . Для оценки проникновения тканей в органы использовали коэффициент тканевого распределения (f_t), определяемый отношением значения AUC в ткани к соответствующей величине AUC в крови.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 и включала подсчет среднеарифметических значений (M), их стандартного отклонения (σ), значения вероятности (p). Отличия считали достоверными при $p \leq 0,05$. В случаях нормального распределения признаков для статистической оценки применяли параметрический t -критерий Стьюдента. При больших отклонениях распределений признака от нормального вида для независимых выборок использовали непараметрический U -критерий Уилкоксона–Манна–Уитни. Для выявления достоверности различий качественных показателей применяли критерий углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке содержания МПГ в кровотоке после внутривенного болюсного введения было установлено быстрое снижение концентрации: через 2 ч она уменьшается в 450 раз и составляет 2,4 мкг/мл (рис. 1, а). Основные фармакокинетические параметры показывают низкие значения периода полувыведения, что совпадает со средним временем удерживания (см. таблицу). Кажущийся объем распределения составляет 0,16 л/кг, свидетельствуя о том, что МПГ при внутривенном введении распределяется только в кровотоке и не обладает способностью к накоплению в тканях.

При внутрижелудочном введении абсолютная биодоступность МПГ равна 23,97 %. МПГ

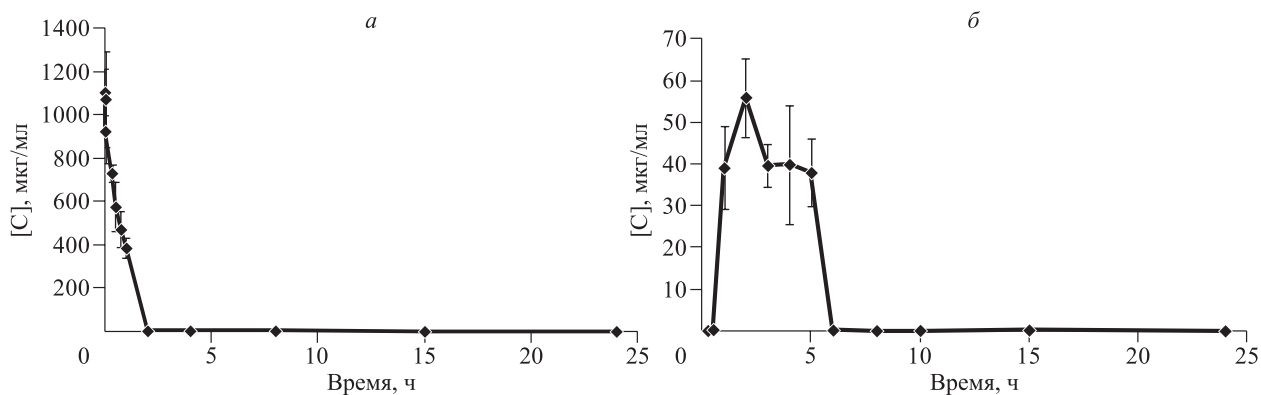


Рис. 1. Усредненный фармакокинетический профиль МПГ в плазме крови крыс после однократного внутривенного болюсного (а) и внутрижелудочного (б) введения препарата в дозе 176 мг/кг

Таблица

Фармакокинетические характеристики МПГ в плазме крови и органах крыс после однократного внутривенного болюсного и внутрижелудочного введения препарата в дозе 176 мг/кг

Параметр	Внутривенное введение, плазма крови	Внутрижелудочное введение				
		Плазма крови	Печень	Почки	Мышцы	Сердце
C_{0^+} , мкг/мл	1105,20					
C_{max} , мкг/мл		55,99	365,12	197,18	0,8	0,5
AUC_{0-t} , мкг×ч/мл	846,87	202,97	3051,74	726,81	2,55	1,0
C_{max}/AUC_{0-t}		0,27585	0,12	0,27	0,31	0,5
$AUMC_{0-t}$, мкг×ч ² /мл	463,09	846,87	29426,07	2682,00	8,15	2,50
$AUC_{0-\infty}$, мкг×ч/мл		205,10	3051,74	733,02	2,55	1,0
AUC_{0-t} , % от $AUC_{0-\infty}$		98,96	100	99,15	100	100
T_{max} , ч		2	6	2	4	2
V_d , л/кг	0,16	1,08				
Cl, л/(кг×ч)	0,21	0,21				
K_{el} , ч ⁻¹	1,31	0,19	0,05	0,18	0,24	0,5
$T_{1/2}$, ч	0,53	3,65	13,86	3,85	2,89	1,39
MRT, ч	0,55	3,01	9,64	3,69	3,26	2,5
F_{abs} , %		23,97				
f_t			15,04	3,58	0,01	0,005

начинает детектироваться в плазме крови у крыс через 30 мин после приема, достигая максимума через 2 ч. Максимальная концентрация составляет 55,99 мкг/мл (рис. 1, б). При энтеральном введении увеличивается период полувыведения, среднее время удерживания и кажущийся объем распределения препарата (см. таблицу). Очевидно, что МПГ при внутрижелудочном введении проникает в ткани организма, что, вероятнее всего, связано с ее лимфатическим транспортом.

Согласно полученным в ходе эксперимента данным, степень распределения МПГ по органам различна. Наибольшее содержание МПГ регистрируется в печени, где она в количестве, превышающем фоновые значения, обнаруживается через час и определяется до 15 часов после введения. Максимальная концентрация МПГ в органе наблюдается через 6 ч (рис. 2, таблица). Тканевая биодоступность значительно больше, чем в почках, скелетной мускулатуре и сердце. Высокий показатель периода полувыведения указывает на медленное выведение МПГ из органа, что также подтверждается значением коэффициента элиминации (см. таблицу). Накопление вещества в печени, вероятно, связано с высокой концентрацией МПГ в воротной вене и характером синусоидального кровотока.

Время обнаружения МПГ в почках, так же как и время достижения максимальной концентрации, аналогично таковым в плазме крови (см. рис. 2). Однако по сравнению с печенью наблю-

даются значительные отличия по основным фармакокинетическим параметрам: C_{max} , $T_{1/2}$ и тканевая биодоступность меньше в 1,85, 3,6 и 3,91 раза соответственно, величина коэффициента элиминации больше в 3,6 раза (см. таблицу). По результатам анализа полученных данных можно сделать вывод, что МПГ элиминируется почками.

Малодоступными для МПГ являются скелетная мускулатура и сердце, где ее максимальная концентрация лишь незначительно превышает фоновые значения, также крайне низка тканевая

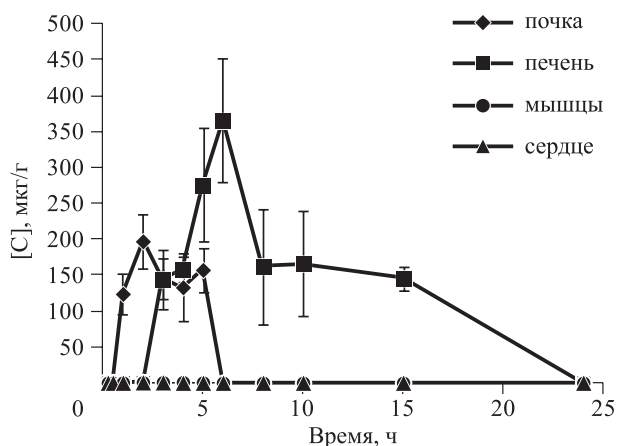


Рис. 2. Усредненный фармакокинетический профиль МПГ в тканях печени, почек, поперечно-полосатой мускулатуры, сердца крыс после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 176 мг/кг

биодоступность в данных органах (см. таблицу). Фармакокинетический профиль МПГ в мышцах отличается от аналогичных для плазмы крови и почек временем достижения максимальной концентрации, в то время как в сердце МПГ определяется лишь через 2 и 3 ч после введения. Более высокие значения коэффициента элиминации указывают на более быстрый процесс удаления МПГ из органов.

МПГ не определяется ни в головном мозге в сальнике, что, вероятнее всего, связано с недоступностью гематоэнцефалического барьера, ни в сальнике, очевидно, ввиду его слабой васкуляризации.

Таким образом, содержание МПГ в тканях и органах в порядке убывания можно расположить в следующей последовательности: печень > почки > мышцы > сердце > головной мозг, сальник.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что внутривенный путь введения является неэффективным, так как МПГ слабо проникает в ткани и быстро выводится из организма. Уже через 2 ч после введения концентрация МПГ в плазме крови снижается в 450 раз относительно начальной, а низкие значения объема распределения указывают на содержание МПГ только в кровотоке. Наряду с этим установлено, что при энтеральном введении абсолютная биодоступность МПГ составляет 23,97 %. Время циркуляции МПГ в плазме крови значительно увеличивается и составляет 6 часов. МПГ начинает детектироваться в плазме крови у крыс через 30 мин после приема, достигая максимума через 2 ч. Наибольшее содержание МПГ определяется в паренхиматозных органах – печени и почках. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с точки зрения клинического позиционирования МПГ оптимальным является энтеральный путь доставки в организм.

Таким образом, только энтеральная форма МПГ может рассматриваться в качестве прототипа лекарственного средства. Также необходимо отметить, что модифицирование ферментов полксамерами может существенно расширить возможности их клинического применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурто Р.В. и др. Влияние пэгилированной эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы на гуморальные механизмы регуляции функций прогениторных клеток при хроническом гепатите // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2013. (2). 140–143.
2. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Гурто Р.В. и др. Влияние пэгилированной с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазы на формирование гематологических сдвигов в условиях хронического гепатита // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. (8). 247–251.
3. Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В. и др. Влияние иммобилизированной с помощью нанотехнологии электронно-лучевого синтеза гиалуронидазы на чувствительность прогениторных клеток к регуляторным факторам // Клеточ. технологии в биологии и медицине. 2011. (1). 47–50.
4. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Ермакова Н.Н. и др. Антифибротические эффекты иммобилизированной гиалуронидазы при повторяющихся травмах альвеолярного эпителия блеомицином // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2013. (4). 499–504.
5. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Хмелевская Е.С. и др. Влияние иммобилизированной гиалуронидазы на стволовые и прогениторные клетки при пневмофиброзе // Клеточ. технологии в биологии и медицине. 2013. (4). 244–249.
6. Мадонов П.Г., Еришов К.И., Дубровин А.В. и др. Электронно-лучевая модификация препаратов белковой природы для улучшения их фармакологических свойств // Мед. и образ. в Сибири. 2013. (4). <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1115>.
7. Скурихин Е.Г., Першина О.В., Крутин В.А. и др. Эффекты и механизм действия пэгилированной гиалуронидазы у мышей C57BL/6 в условиях блеомицин-индуцированного фиброза легких // Патогенез. 2015. (3) 56–64.
8. Скурихин Е.Г., Резцова А.М., Ермакова Н.Н. и др. Антифибротическая активность конъюгатов на основе амфифильного плуроника F68 и гидрофобного плуроника L31 с гиалуронат-эндо-β-N-ацетилгексозаминидазой при фиброзе легкого // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2014. (1). 9–13.
9. Шилова М.А., Грек О.Р., Мадонов П.Г. и др. Исследование параметров энтерального транспорта модифицированных форм гиалуронидазы // Мед. и образ. в Сибири. 2015. (3). http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1751.
10. Jin W.P., Sang K.K., Taslim A.A. et al. Strategies for oral delivery of macromolecule drugs // Biotechnol. Bioprocess Eng. 2010. 15. (4). 66–75.
11. Kabanov A.V., Batrakova E.V., Alakhov V.Y. Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery // J. Control. Release. 2002. 82. (2-3). 189–212.
12. Sharma R.K., Sharma M. Polyethylene oxide-polypropylene oxide based block copolymers as nanovehicles for drug formulations // BioEvolution. 2014. 1. (3). 68–75.

INVESTIGATION OF THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF POLOXAMER-MODIFIED HYALURONIDASE DURING DIFFERENT ROUTES OF ADMINISTRATION

**Margarita Anatol'evna SHILOVA¹, Konstantin Igorevich YERSHOV^{1,2},
Oleg Ruvimovich GREK¹, Pavel Gennad'evich MADONOV^{1,2}, Marina Eduardovna FIL'¹**

¹*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

²*Siberian Center of Pharmacology and Biotechnology
630056, Novosibirsk, Sofiy'skaya str., 20*

In experimental work on rats main pharmacokinetic parameters of poloxamer-modified hyaluronidase (PMH) were investigated during intragastric and intravenous routes of administration. Intravenous injection has been found to be ineffective, since PMH weakly penetrates into tissues and is rapidly excreted. PMH enteral administration is followed by the absolute bioavailability of 23.97 %, the circulation time in blood plasma of 6 hours, the maximum concentration of 55.99 µg/ml, which is reached after 2 hours; the highest PMH level was found in the liver and kidneys. It is concluded that, from the point of view of clinical PGM positioning, the enteral route of delivery is optimal.

Key words: hyaluronidase, poloxamer, intravenous injection, intragastric injection, pharmacokinetics.

Shilova M.A. – postgraduate student of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine, e-mail: pharmacevt85@list.ru

Yershov K.I. – candidate of medical sciences, assistant of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

Greк O.R. – doctor of medical sciences, professor of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

Madonov P.G. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine

Fil' M.E. – 4th year student of the medical faculty

ОРФАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ

**Александр Алексеевич СОЛДАТОВ, Жанна Ильдаровна АВДЕЕВА,
Наталья Александровна АЛПАТОВА, Юрий Витальевич ОЛЕФИР,
Владимир Петрович БОНДАРЕВ, Светлана Леонидовна ЛЫСИКОВА**

*Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России
199002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, 41*

В обзоре проанализированы сведения о распространенности, причинах возникновения и развития редких заболеваний; рассмотрены проблемы диагностики и современные подходы к лечению редких заболеваний; изучен опыт утверждения орфанных препаратов на примере некоторых стран; проанализированы проблемы в области разработки и производства орфанных препаратов, а также проведения клинических исследований. Определена одна из главных проблем применения препаратов при лечении пациентов с редкими заболеваниями – высокая стоимость орфанных препаратов, что связано с использованием при их разработке биотехнологических подходов и методов, а также сложностями проведения клинических исследований. Производство орфанных препаратов в ряде стран поддерживается льготами со стороны государства, что способствует повышению доступности лечения препаратами, относящимися к указанной группе, для пациентов, страдающих редкими заболеваниями.

Ключевые слова: орфанные препараты, биотехнологические препараты, редкие заболевания, распространенность редких заболеваний, выявление редких заболеваний, лечение редких заболеваний.

В настоящее время в развитых странах проводится активное изучение орфанных заболеваний, которые отличаются тяжелым хроническим течением, значительно ухудшают качество жизни пациентов и могут приводить к летальному исходу. Основной целью лечебных мероприятий для большинства из них является улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов. Важное значение для снижения частоты заболеваний, относящихся к редким, имеет формирование эффективной системы их профилактики и раннего выявления, которое способствует своевременному назначению адекватного лечения, что позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания и снизить риск инвалидизации пациентов. В каждой стране определение и перечень орфанных заболеваний принимаются на государственном уровне, на международном уровне не существует единого определения для орфанных заболеваний и критериев включения заболевания в указанную группу.

Лекарственные препараты, разработанные для лечения редких заболеваний, получили название «орфанные» (англ. «orphan» – «редкий», «сиротский»). Использование орфанных препаратов в процессе лечения больных редкими заболеваниями требует больших финансовых затрат, что невозможно без участия государства. Современные научные достижения позволяют разрабатывать препараты с использованием новейших технологий и способствуют формированию новых подходов к лечению лиц, страдающих редкими заболеваниями [1, 5].

В Российской Федерации понятие «орфанные препараты» введено Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (ФЗ от 12.04.2010 № 61-ФЗ)». Согласно ст. 4 п. 6.1 «орфанные лекарственные препараты – лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направленного

Солдатов А.А. – д.м.н., главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов

Авдеева Ж.И. – д.м.н., проф., главный эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов

Алпатова Н.А. – к.б.н., главный эксперт лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества

Олефир Ю.В. – д.м.н., генеральный директор

Бондарев В.П. – д.м.н., проф., директор Испытательного центра экспертизы качества

Лысикова С.Л. – к.м.н., эксперт I категории лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества

ного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний». В настоящее время осуществляется разработка нормативных требований для орфанных препаратов в Российской Федерации и странах Евразийского экономического сообщества (ЕАЭС).

Целью настоящей работы является анализ международных требований и подходов для регистрации, оценки качества, эффективности и безопасности орфанных препаратов.

Распространенность редких заболеваний.

Симптомы редких заболеваний, таких как гемофилия, серповидно-клеточная анемия, описаны еще в древние времена. Редкие заболевания имеют сложный патогенез и хроническое течение, требуют дорогостоящего лечения, приводят к развитию инвалидности, снижают продолжительность жизни пациентов. Адекватное лечение и систематическое применение необходимых лекарственных препаратов позволяет людям, страдающим орфанными заболеваниями, значительно улучшить качество жизни.

Всего в современном мире известно около 6–8 тысяч редких заболеваний. Однако при низкой частоте встречаемости каждого конкретного заболевания популяция, включающая всех пациентов с редкими заболеваниями, достаточно велика. Так, в Европе редкими заболеваниями страдают около 36 млн человек, в США – около 25 млн человек [13]. В России отсутствуют точные данные о количестве пациентов с редкими заболеваниями. Исходя из различных источников, можно судить о том, что оно может составлять от 1,5 до 5 млн человек [1, 5]. Наиболее часто среди редких болезней встречаются муковисцидоз, гемофилия и фенилкетонурия [2–4].

Распространенность редких заболеваний различна. В странах Европейского Союза (ЕС) их описание представлено в базе данных Orphanet, в США – в базе данных Rarediseases.info. Из европейского реестра редких заболеваний (Orphanet) следует, что частота встречаемости гемофилии (в реестре № 448) составляет 7,7 случаев на 100 000 населения, гемофилии А (№ 98878) – 7 на 100 000, гемофилии В (№ 98878) – 2 случая на 100 000, гиперкератоз (№ 1336) описан в 10 случаях, а сосудистая ретинопатия (№ 71291) – только в одном случае. Постоянное совершенствование диагностических методов современной медицины и прогресс научных достижений позволяют выявлять все новые патологии (до 5 новых редких заболеваний в неделю), кроме того, отмечается тенденция к дальнейшему увеличению их количества [11].

В ряде случаев существуют проблемы с выявлением истинной распространенности редкого

заболевания, связанные с редкой встречаемостью, малой изученностью патогенеза и наличием различных подходов к диагностике таких заболеваний. Так, по данным базы Orphanet, в 2007 г. злокачественная гипертермия (редкая реакция на анестетики и другие препараты) встречалась у 33 человек на 100 000 населения. Однако результаты исследования Н. Rosenberg с соавт. свидетельствуют о том, что распространенность данного заболевания составляет от одного случая на 5000 до одного случая на 50 000–100 000 человек [29]. Аналогичная ситуация наблюдается с синдромом Прадера–Вилли – по данным одного источника, частота его встречаемости составляет 10,7 случаев на 100 000 человек, по данным другого источника – от одного на 15 000 до одного на 30 000 человек [6].

Трудности выявления истинной распространенности редкого заболевания могут быть обусловлены разными причинами. Например, сложно оценить точное количество больных раком поджелудочной железы в конкретный момент времени в связи с быстрым наступлением летального исхода заболевания. Кроме того, многие редкие болезни не имеют кодов в Международной классификации болезней (МКБ). Например, под одним кодом E75.2 зарегистрированы болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Краббе, болезнь Ниманна–Пика, синдром Фарбера, метахроматическая лейкоцисторфия и дефицит сульфатазы.

К редким заболеваниям относятся некоторые врожденные, гематологические, онкологические, аутоиммунные и другие заболевания. При этом симптомы некоторых из них (фенилкетонурия, ретинобластома, синдромы Леша–Нихена, Кернса–Сейра, Вильямса, Ретта, Прадера–Вилли и др.) становятся очевидными уже при рождении ребенка. В то же время для половины редких заболеваний проявление симптомов болезни становится очевидным в зрелом возрасте (болезнь Хаттингтона, болезнь Крейтцфельда–Якоба, боковой амиотрофический склероз и др.). Следует отметить, что, протекая в легкой или тяжелой форме, редкие болезни могут негативно влиять на физические и умственные способности пациентов и при отсутствии адекватного лечения приводить к тяжелой инвалидизации. Результаты исследования С. Dionisi-Vici с соавт. свидетельствуют о том, что только 11 % детей, родившихся с редкими нарушениями метаболизма, достигают совершеннолетия [13].

Причиной развития 80 % редких заболеваний являются наследственные генетические нарушения. В большинстве случаев развитие патологии связано с нарушением одного гена. Например, при дефиците альфа-1-антитрипсина возможно разви-

тие патологии легких или печени; атаксия Фридрейха, развитие которой связано с дефицитом белка фратаксина, проявляется неврологическим расстройством и может привести к нарушению сердечной деятельности и т.д. В ряде случаев в результате изменений в различных генах развивается одно и то же заболевание (например, анемия Фанкони), а иногда вследствие изменений в различных генах возникают различные формы одного заболевания (например, описано 9 клинических форм мышечной дистрофии Дюшенна).

Кроме наследственных, причиной развития редких заболеваний может быть воздействие токсических веществ (бензол, хлорамфеникол, цианиды, змеиный яд, грибы и др.), наличие вирусных инфекций (вирусные гепатиты, герпес и др.), дефицит тиамина. Синдром фибрилляции желудочков может развиваться в результате удара в область груди и привести к летальному исходу [19]. Редкие заболевания могут возникать в результате применения современных методов терапии. Например, применение препарата моноклональных антител тизабри (натализумаб) при лечении рассеянного склероза может стать причиной развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии; лучевая терапия рака может привести к появлению вторичной менингиомы.

Диагностика и лечение орфанных заболеваний. Диагностика орфанных заболеваний представляет собой достаточно серьезную проблему. Отсутствие настороженности в отношении указанной группы заболеваний может быть причиной постановки ошибочного диагноза. Симптомы редких заболеваний сложно выявляются и часто остаются замаскированными симптомами других сопутствующих заболеваний. Например, наличие аутизма у больного очень затрудняет диагностику синдромов Мартина–Белл, Ангельмана, фенилкетонурии взрослых и др. Клинические проявления синдромов Пена–Шокейра или Драве трудно выявить при наличии у пациента эпилепсии. С другой стороны, редкие заболевания могут приводить к развитию аутизма и умственной отсталости. Результаты анализа историй болезней 5980 человек, страдающих одним из 8 редких заболеваний обмена веществ, свидетельствовали о том, что у 25 % пациентов длительность диагностики редкого заболевания составляла от 3 до 25 лет; в 40 % случаев был сформулирован ошибочный диагноз. В результате этого 33 % больным была проведена неадекватная терапия, в 16 % случаев – необоснованное хирургическое вмешательство и в 10 % случаев не была оказана своевременная психологическая поддержка [13].

Несмотря на то что сведения о редких заболеваниях накапливались с давних пор, го-

сударственная поддержка в решении проблем диагностики, лечения и профилактики редких заболеваний стала ощутимой только с 80-х годов XX в. Во многих странах осуществляются национальные программы выявления редких заболеваний. Для обнаружения признаков муковисцидоза, фенилкетонурии, врожденной гиперплазии надпочечников, врожденного гипотиреоза и других орфанных заболеваний проводится неонатальный скрининг. В каждой стране список заболеваний для неонатального скрининга формируется в зависимости от географических, климатических, социальных, экономических и других особенностей данного региона. Так, наследственные гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия и талассемия) характерны для стран средиземноморья, при этом в Финляндии не выявлено случаев фенилкетонурии.

Современная медицина использует при обследовании новорожденных детей методы генетического тестирования с целью определения генов, связанных с развитием генетически обусловленных заболеваний, которые относятся к группе редких болезней. На основании объективных данных национальные медицинские агентства регламентируют набор генов, который определяют как необходимый при обследовании новорожденных, и осуществляют выбор заболеваний для неонатального скрининга (табл. 1).

Комплексный подход, включающий наряду со своевременной диагностикой патогенетическое лечение, заместительную терапию, использование специализированных продуктов лечебного питания, позволяет предупредить развитие симптомов редких заболеваний, способствует увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов. Для таких редких заболеваний, как тетрада Фалло, синдром Жена, главным является хирургическое вмешательство, при первичной гипероксалурии, синдроме Гурлера необходимо проведение трансплантации органов или тканей, при гемохроматозе используется кровопускание. В ряде случаев при орфанных заболеваниях нет показаний для активного медицинского вмешательства. Например, при лечении пигментной сухости кожи достаточно эффективной является защита от солнечных лучей, фенилкетонурии – назначение соответствующей диеты и т.д. Однако для таких редких заболеваний, как кистозный фиброз, серповидно-клеточная анемия, несмотря на известный патогенез заболевания эффективных методов лечения не существует [12, 21].

В настоящее время актуальным является вопрос о включении в группу орфанных препаратов лекарственных средств, используемых для

Таблица 1

Количество редких заболеваний, определяемых при рождении, согласно национальным программам выявления указанных заболеваний

Страна	Количество заболеваний, определяемых на этапе неонатального скрининга	Количество тестируемых генов, которые связаны с редкими заболеваниями	Количество тестируемых редких генетических заболеваний
Австрия	32	632	609
Бельгия	11	401	478
Болгария	4	34	85
Чехия	13	223	285
Эстония	12	161	82
Дания	16	114	224
Финляндия	6	182	230
Германия	н/д	1754	1922
Греция	8	125	204
Венгрия	26	57	77
Ирландия	6	23	47
Италия	4	1042	1107
Латвия	2	10	9
Нидерланды	18	1064	1005
Польша	4	199	289
Словения	2	62	73
Швеция	5	119	175
Великобритания	5	644	744
Норвегия	23	116	133
Швейцария	7	371	436
Турция	3	111	164

лечения и профилактики тропических инфекций и так называемых «забытых инфекций», таких как лейшманиоз, лихорадка Денге, шистосомоз, в том числе вакцин (например, вакцина для профилактики врожденной краснухи). Указанные заболевания широко распространены в развивающихся странах. Учитывая высокую степень миграции населения этих стран, для жителей развитых стран сохраняется риск контакта с носителями этих инфекций. Поскольку частота встречаемости таких заболеваний в развитых странах невелика, то препараты для их лечения могут рассматриваться как орфанные.

Препараты, широко используемые при лечении распространенных заболеваний, могут способствовать достижению положительного эффекта при их своевременном назначении пациентам с орфанными заболеваниями. Так, при болезни Уиппла, возбудителем которой является *Tropheryma whipplei*, достаточно эффективным является применение длительного курса антибактериальных препаратов, в частности тетрациклинового ряда. В то же время назначение витамина D, доказавшего свою эффективность при обычной форме рахита, при таком орфанном заболева-

нии, как X-хромосомный гипофосфатемический рахит, направлено только на купирование симптомов [15]. Применение ферментозаместительной терапии при болезни Гоше, развивающейся в результате недостаточности глюкоцереброзидазы, эффективно в случае развития патологии печени и почек, но не позволяет достичь положительных результатов при указанном заболевании в случае поражения нервной системы [30].

Кроме того, для лечения только редких заболеваний возможно использование препаратов, которые ранее были отозваны из оборота по причине их высокой токсичности. Так, в 1954 г. на рынке появился препарат талидомид для купирования утренней тошноты беременных женщин. Однако через несколько лет препарат был запрещен в связи с тем, что у женщин, принимавших талидомид, рождались дети с серьезными врожденными дефектами. В последние годы он был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве орфанного препарата для лечения двух редких заболеваний – множественной миеломы и лепрозной узловатой эритемы [7].

Опыт утверждения орфанных препаратов в разных странах. Впервые в мире закон о препаратах, которые используются для лечения редких заболеваний, появился в США в 1983 г. (Orphan Drug Act (ODA) 21 CFR Part 316). Основной целью данного закона является стимулирование разработки и производства орфанных препаратов для лечения редких заболеваний. В США в составе FDA существует подразделение Office of Orphan Products Development (OOPD), функции которого предусматривают утверждение орфанных препаратов. Среди документов, которые требуется предъявить в OOPD для утверждения препарата в качестве орфанного, большое внимание уделяется материалам, обосновывающим показания к его применению. В некоторых случаях необходимы доказательства эффективности препарата при лечении редкого заболевания при определенных условиях. Например, использование препарата позволяет получить положительный эффект только при лечении рака молочной железы IV стадии. В другом случае необходимы доказательства эффективности препарата в определенной подгруппе пациентов. Например, препараты на основе моноклональных антител способны оказывать воздействие на конкретный поверхностный антиген подтипа опухоли, а не на все типы антигенов, характерные для данного опухолевого процесса. Кроме того, орфанный препарат может быть утвержден не только для лечения редкого заболевания, но и для определенного состояния при данном заболевании. Например, развитие пневмонии у больных муковисцидозом рассматривается как «редкое состояние», так как ее патогенез отличается от патогенеза обычной пневмонии [22].

В настоящее время на сайте OOPD содержится три списка препаратов, которые были представлены для утверждения в качестве орфанных препаратов.

В первый список включены 167 наименований препаратов, которые широко применяются в терапии обычных (нередких) заболеваний и в настоящее время проходят процедуру утверждения в качестве орфанных препаратов. Так, в качестве монотерапии и в комплексном лечении рака молочной железы, при котором опухолевые клетки экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2), используется препарат герцептин (трастузумаб). В настоящее время представлены материалы для его регистрации в качестве орфанного для лечения рака поджелудочной железы, опухолевые клетки которого экспрессируют рецептор p185/HER2. Препараты пегасис и ПЭГ-интрон (пегилированный интерферон альфа-2), предназначенные для лечения

гепатита С, представлены для утверждения в качестве орфанных препаратов: пегасис – для лечения хронического миелолейкоза, ПЭГ-интрон – для лечения злокачественной меланомы стадий IВ – IV. Рекомендуются для лечения рассеянного склероза препараты бетаферон и экставиа (рекомбинантный интерферон бета-1b) представлены для утверждения в качестве орфанных препаратов в терапии приобретенного иммунодефицита; препараты авонекс и ребиф (рекомбинантный интерферон бета-1a) проходят процедуру утверждения в качестве орфанных по 4 показаниям: Т-клеточная лимфома, саркома Капоши, вызванная СПИДом, злокачественная меланома кожи и ювенильный ревматоидный артрит.

Второй список содержит 182 наименования препаратов, уже зарегистрированных как орфанные хотя бы по одному показанию, но представленных для утверждения в качестве орфанного препарата по другим показаниям. Например, нейпоген (филграстим), зарегистрированный в качестве орфанного препарата для лечения нейтропении, возникающей при проведении миелосупрессивной терапии немиелодных злокачественных процессов, представлен для утверждения в качестве орфанного препарата по двум показаниям – для лечения миелодиспластического синдрома, а также для лечения больных СПИДом, страдающих цитомегаловирусным ретинитом, поскольку на фоне проводимой терапии ганцикловиром у указанных больных возможно развитие нейтропении.

В третий список, содержащий 104 наименования, включены препараты, которые применяются для лечения обычных и редких (орфанных) заболеваний и представлены для утверждения по другим показаниям в качестве орфанного препарата. Например, ритуксан (ритуксимаб), рекомендованный для лечения ревматоидного артрита, не являющегося редким заболеванием, также зарегистрирован в качестве орфанного препарата для лечения неходжкинской лимфомы и хронического лимфолейкоза. В настоящее время препарат представлен для утверждения в качестве орфанного для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

В США большое значение придается такому направлению, как разработка препаратов для таргетной (направленной) терапии, в том числе и для лечения редких заболеваний (табл. 2). Направленность действия таких препаратов, полученных с помощью биотехнологических методов, обусловлена их способностью специфически связываться с соответствующим антигеном-мишенью. Как видно из табл. 2, за последние годы количество препаратов, предназначенных для таргетной те-

Таблица 2

Количество утвержденных FDA препаратов для таргетной (направленной) терапии [15]

Годы	Общее количество препаратов	Орфанные препараты, %
1990–1992	8	30
2000–2002	10	45
2010–2012	24	50
2013–2016	45	80

рапии, значительно увеличилось. При этом наиболее выраженная динамика роста отмечена в отношении орфанных препаратов.

В Японии требования для утверждения орфанных препаратов были разработаны и законодательно закреплены в 1993 г.; при сравнении с аналогичными документами других стран они являются более жесткими. Для признания Министерством здоровья, труда и социального обеспечения Японии (MHLW) препарата в качестве орфанного он должен удовлетворять следующим требованиям: использоваться в терапии неизлечимого редкого заболевания; не должно существовать других методов лечения данного заболевания; предельная численность пациентов с редким заболеванием должна быть не более 50 000 жителей Японии [18].

В Австралии государственная программа стимулирования производства орфанных препаратов утверждена в 1997 г. Препарат может быть зарегистрирован в качестве орфанного, если он разработан для лечения редкого заболевания, частота встречаемости которого составляет 2000 или менее населения страны и при этом других методов лечения данного заболевания не существует. Медицинское агентство Австралии (TGA) придает большое значение разработке и утверждению в качестве орфанных препаратов, предназначенных для лечения проказы и трахомы.

В странах ЕС в рамках ЕМА утвержден Комитет по орфанным медицинским препаратам (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP), в состав которого входят представители от каждой страны – члена ЕС [26]. Европейское законодательство рассматривает препараты для лечения редких заболеваний, которые встречаются в 5 или менее случаях на 10 000 населения. Согласно Европейскому законодательству, для признания препарата орфанным необходимо в пакет представляемых документов включить материалы, доказывающие и обосновывающие, что показанием к применению препарата является редкое заболевание и что не существует других препаратов для его диагностики, лечения или профилактики, или

представить доказательства его преимущества в сравнении с зарегистрированными препаратами [8–10, 14, 23, 24, 27, 28].

При регистрации орфанного препарата допускается, что его эффективное действие может выявляться не у всех пациентов с каким-либо заболеванием, а только в рамках ограниченной группы пациентов. Например, положительный эффект препарата может быть отмечен в подгруппе больных метастатическим раком, у которых традиционное лечение не давало положительных результатов. Для доказательства этого предоставляются материалы доклинического изучения фармакодинамики и (или) результаты клинических исследований препарата.

Вопросы лекарственного обеспечения лиц, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями в рамках определенного перечня, рассмотрены Федеральным законом «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» в редакции от 26.04.2016 № 112-ФЗ. С 2008 г. государство финансирует лечение пациентов в рамках Программы «7 высокозатратных нозологий», в которую включены такие нозологии, как злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, муковисцидоз, гемофилия, рассеянный склероз, гипопизарный нанизм (карликовость), болезнь Гоше (глюкозилцерамидный липидоз), состояния после трансплантации органов и (или) тканей. В настоящее время насчитывается около 130 000 человек, получающих такое лечение. В соответствии с Федеральным Законом № 61-ФЗ в редакции от 22.12.2014 № 429-ФЗ установлена ускоренная процедура экспертизы в отношении орфанных лекарственных препаратов. Для признания в РФ препарата орфанным учитываются такие факторы, как соответствие препарата определению орфанного согласно законодательству России; заявленная область применения – для лечения редких заболеваний и др.

Проблемы, связанные с разработкой и производством орфанных препаратов. Необходимо отметить, что существует ряд проблем, связанных с разработкой и производством орфанных препаратов. Например, может быть недостаточным опыт в разработке и изучении препаратов, предназначенных для лечения редких заболеваний. Кроме того, серьезной проблемой является малая выборка больных, которые могут быть территориально отдалены друг от друга на значительное расстояние, поэтому трудно осуществить клинические исследования. Еще более сложной является проблема набора пациентов для проведения клинических исследований в случае внесения изменений в процесс производства орфанно-

Количество больных при проведении предрегистрационных клинических исследований некоторых орфанных препаратов

Препарат	Показание для применения орфанного препарата	Количество больных, участвующих в клинических исследованиях
Далфампридин (dalfampridine)	Рассеянный склероз (нарушение походки)	540
Коллагеназа (collagenase)	Контрактура Дюпюитрена	378
Велиглуцераза (velaglucerase)	Болезнь Гоше	25
Алглюкозидаза альфа (alglucosidase alfa)	Болезнь Помпе с поздним началом	90
Карглюминовая кислота (carglumic acid)	N-ацетилглутаматсинтетазная недостаточность	23
Гликопирролат (glycopyrrolate)	Гиперсаливация при нервных расстройствах у детей	38
Пеглотиказа (pegloticase)	Хроническая подагра (форма подагры взрослых, которая резистентна к традиционной терапии)	216

го препарата. Данная проблема осложняется тем, что при необходимости выполнения таких исследований могут потребоваться пациенты, которые ранее не получали лечение. При проведении клинических исследований серьезной проблемой является вопрос об этичности использования плацебо в качестве контрольного препарата.

Кроме того, в результате недостаточного опыта возникают трудности при обосновании выбора критериев для оценки эффективности препарата (выбор биомаркеров или суррогатных точек). Так, в работе J. Mitsumoto с соавт. проанализировано 33 клинических исследования 19 орфанных препаратов. Результаты анализа свидетельствуют о том, что в 33 % случаев при проведении клинических исследований не использовался препарат сравнения или плацебо, в 27 % случаев исследования не были двойными и слепыми и в 12 % случаев не являлись рандомизированными [20]. Поскольку подобные исследования часто носили пилотный характер, численность испытуемых не превышала 100 человек, а критерии эффективности и выбор препаратов сравнения были недостаточно обоснованы. R. Jorri с соавт. утверждают, что не могут быть уверены в объективности результатов многих проведенных клинических исследований при регистрации орфанных препаратов (табл. 3) [16, 17].

Поскольку согласно нормативным требованиям для орфанных препаратов разрешен ускоренный курс регистрации, клинические исследования выполняются на небольшой группе больных, что приводит к снижению контроля за профилем безопасности препаратов. В работе R.L.A. de Vguez указывается, что процедура клинических исследований и проводимая на их ос-

нове регистрация орфанных препаратов может быть связана с потенциальным риском развития осложнений при их практическом применении. Возможные отклонения от обычной схемы проведения клинических исследований, включая дизайн исследования, малый объем выборки популяции и т.д., заявители обосновывают потенциальной возможностью получения терапевтического эффекта у больных редкими заболеваниями от быстрого внедрения в практику здравоохранения орфанного препарата. Однако оценка безопасности на небольшой выборке пациентов при условии внедрения препарата в короткие сроки является потенциальным источником повышения рисков безопасности его дальнейшего клинического применения [11]. Данное положение следует учитывать при мониторинге безопасности применения препарата в пострегистрационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение численности редких заболеваний свидетельствует о необходимости решения проблемы на государственном уровне. С начала восьмидесятых годов XX столетия во многих странах при участии государственных структур инициированы исследования по изучению особенностей патогенеза и течения редких заболеваний с целью разработки соответствующих препаратов для их диагностики, лечения и профилактики. Благодаря достижениям современной биотехнологии стало возможным получение препаратов, способных направленно воздействовать на механизмы патологического процесса редких заболеваний.

Учитывая низкую частоту встречаемости редких заболеваний при значительном их общем количестве, можно предположить, что объем продаж препаратов для диагностики и лечения таких заболеваний будет также небольшим. В связи с этим производители орфанных препаратов нуждаются в государственной (или иной спонсорской) поддержке своей деятельности.

Во многих странах разработаны национальные программы выявления редких заболеваний, требования к утверждению орфанных препаратов и финансовой поддержки производителей. При этом нормативные требования, на основании которых проводится утверждение препаратов в качестве орфанных, и процедуры регистрации таких препаратов в разных странах отличаются. Кроме того, нет единого подхода в отношении определения критериев для признания заболевания редким, определения частоты встречаемости редкого заболевания, при которой препарат, предназначенный для его лечения, может быть признан орфанным, поскольку указанные критерии в разных странах также различны.

Активная позиция законодательных органов многих стран в отношении разработки, производства и внедрения в клиническую практику орфанных препаратов для лечения редких заболеваний вселяет надежду на то, что проводимые мероприятия будут способствовать значительному улучшению здоровья и качества жизни пациентов, страдающих орфанными заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Гавришина Е.В. и др. Орфанные лекарственные препараты: США, Европейский союз и Россия // Ремедиум. 2013. (11). 47–52.
2. Матулевич С.А., Голихина Т.А., Денисенкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии. М., 2013. 43 с.
3. Мировая статистика здравоохранения, медико-санитарные данные из государств-членов ВОЗ, отчетные материалы ВОЗ, 2011–2013: URL: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ru/.
4. Муковисцидоз, современные достижения и актуальные проблемы: Данные Медико-генетического научного центра РАМН, с использованием материалов ВОЗ, Международной организации помощи больным муковисцидозом, Европейской ассоциации муковисцидоза и Российского центра муковисцидоза и научно-клинического отдела муковисцидоза МГНЦ РАМН. М., 2011. 92 с.
5. Ягудина Р.И., Зеленова Е.Г., Королева Н.И. Орфанные болезни. Проблемы и перспективы создания средств терапии // Нов. аптека. 2012. (9). 15–23.
6. Cassidy S.B., Driscoll D.J. Prader-Willi syndrome // Eur. J. Hum. Genet. 2009. 17. 3–13.
7. Celgene. Thalomid®: System for Thalomid Education and Prescribing Safety. http://www.thalomid.com/steps_program.aspx (accessed August 9, 2010).
8. Checking-in and electronic filing of documentation for orphan medicinal product designation (SOP/H/3047) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500002945.pdf
9. Commission Regulation (EC) N 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts ‘similar medicinal product’ and ‘clinical superiority’ // Official J. Eur. Union. 2000. 103. (5). 1-4.0
10. Communication from the Commission on Regulation (EC) N 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medicinal products // Official J. Eur. Union. 2003. 178. (2). 1–7.
11. De Vruh R.L.A. Why R&D into Rare Diseases Matter // Rare Diseases in the Age of Health 2.0, Communications in Medical and Care Compunetics 4. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014. 3–20.
12. Dietz H.C. New therapeutic approaches for Mendelian disorders // N. Engl. J. Med. 2010. 363. 852–863.
13. Dionisi Vici C., Rizzo C., Burlina A.B. et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey // J. Pediatr. 2002. 140. 321–327.
14. European Medicines Agency, EMA, 2011–2013. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
15. Imel E.A., DiMeglio L.A., Hui S.L. et al. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. 95. (4). 1846–1850.
16. Joppi R., Bertele V., Garattini S. Orphan drug development is not taking off // Br. J. Clin. Pharmacol. 2009. 67. (5). 494–502.
17. Joppi R., Bertele V., Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly // Br. J. Clin. Pharmacol. 2006. 61(3). 355–360.
18. Kataria M.K., Garg M., Anand V. et al. An insight on regulations governing orphan diseases and drugs // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2011. 2. (3). 373–385.
19. Maron B.J., Estes N.A.M. Commotio cordis // N. Engl. J. Med. 2010. 62. (10). 917–927.
20. Mitsumoto J., Dorsey E.R., Beck C.A. et al. Pivotal studies of orphan drugs approved for neurological diseases // Ann. Neurol. 2009. 66. (2). 184–190.

21. Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia: Saunders, 2004
22. Orphan Drug Regulations 21 CFR Part 316. Federal Register 2013. 78. N113. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/OrphanDrugAct/>
23. Orphan medicinal product designation (SOP/H/3049). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500002947.pdf
24. Procedure for orphan medicinal product designation. Guidance for sponsors (EMA/710915/2009 Rev. 11. 20 February 2014). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003769.pdf
25. Rare diseases and orphan products. Accelerating research and development / Eds. M.J. Field, T.F. Boat. Washington: Natl. Acad. Press, 2010. <http://thcc.or.th/ICD-10TM/ge70.htm>.
26. Regulation (EC) N 141/2000 of the European parliament end of the council of 16 December 1999 on orphan medicinal products // Official J. Eur. Union. 2000. 18. (1). 1–5.
27. Regulation (EC) N 726/2004 of the European parliament end of the council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency // Official J. Eur. Union. 2004. 136. (1). 1–33.
28. Review of orphan designation at the time of granting/varying a marketing authorization (SOP/H/3190). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500003013.pdf
29. Rosenberg H., Davis M., James D. et al. Malignant hyperthermia // Orphanet J. Rare Dis. 2007. 2. (21). 1750–1772.
30. Smits P., Bolton A.D., Funari V. et al. Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210 // N. Engl. J. Med. 2010. 362. (3). 206–216.

ORPHAN MEDICINES TOWARDS RARE DISEASES TREATMENT

**Aleksandr Alekseevich SOLDATOV, Zhanna Il'darovna AVDEEVA,
Natal'ya Aleksandrovna ALPATOVA, Yuriy Vital'evich OLEFIR,
Vladimir Petrovich BONDAREV, Svetlana Leonidovna LYSIKOVA**

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of Minzdrav of Russia
199002, Moscow, Sivtsev Vrazhek lane, 41*

The review analyzed information on the prevalence, causes and development of rare diseases; problems of diagnosis and current approaches to the treatment of rare diseases have been considered; the experience of orphan medicines approval in some countries has been studied; problems in the development and production of orphan medicines, and clinical trials have been analyzed. One of the main problems of medicines use in the treatment of patients with rare diseases has been defined as the high cost of orphan medicines, which is associated with the development of biotechnological approaches and methods, as well as the difficulties of conducting clinical trials. The production of orphan medicines in some countries is supported by state incentives, that promote increasing of availability of treatment with medicines belonging to the specified group for patients with rare diseases.

Key words: orphan medicines, biotechnology-derived products, rare disease, the prevalence, identification and treatment of rare diseases.

*Soldatov A.A. – doctor of medical sciences, chief expert of office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of center for examination and control of medical immunobiological preparations
Avdeeva Zh.I. – doctor of medical sciences, professor, chief expert of office of expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of center for examination and control of medical immunobiological preparations
Alpatova N.A. – candidate of biological sciences, chief expert of laboratory of immunology of test centre of quality expertise of medical immunobiological preparations
Olefir Yu.V. – doctor of medical sciences, General Director
Bondarev V.P. – doctor of medical sciences, professor, director of Centre of expertise of the medical immunobiological preparations quality
Lysikova S.L. – candidate of medical sciences. 1st category expert of laboratory of immunology of test centre of quality expertise of medical immunobiological preparations*

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Юрий Григорьевич ШАПКИН, Павел Андреевич СЕЛИВЕРСТОВ

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

В обзоре рассмотрены особенности хирургической тактики при открытых переломах костей конечностей у пострадавших с политравмой в соответствии с современными концепциями лечения тяжелых множественных и сочетанных повреждений. Анализ литературы свидетельствует, что открытые переломы при политравме относятся к высокоэнергетическим, с обширными сложными повреждениями мягких тканей и кости. На выбор сроков и метода остеосинтеза при открытых переломах и их исход при политравме влияют тяжесть сочетанных повреждений и состояние пострадавшего, степень разрушения мягких тканей, тип перелома и его локализация.

Ключевые слова: политравма, открытый перелом, хирургическая обработка раны, погружной остеосинтез, внеочаговый остеосинтез, интрамедуллярный остеосинтез.

Лечение политравмы, к которой относят тяжелую множественную и сочетанную травму, составляет одну из важнейших проблем современной медицины. Основными критериями политравмы, предложенными Международной группой экспертов, служат тяжесть повреждений по шкале ISS (Injury Severity Scale) ≥ 16 баллов или наличие нескольких повреждений, оцениваемых по шкале AIS (Abbreviated Injury Scale) более 2 баллов в двух и более анатомических областях [48, 49]. При политравме у 12–27 % пострадавших имеются открытые переломы костей конечностей [4, 19], у 24–40 % из них – множественные скелетные повреждения [13, 25]. Являясь мощным шокогенным фактором и источником септических осложнений, открытые переломы костей конечностей представляют собой прямую угрозу для жизни травмированного. Между тем тактика хирургического лечения открытых переломов при политравме до сих пор четко не определена, существует много спорных и нерешенных вопросов, касающихся выбора сроков операции, метода остеосинтеза и лечения повреждений мягких тканей.

Особенности открытых переломов при политравме. Нередко предлагаются единые рекомендации по лечению открытых и закрытых переломов при множественной травме. Но открытые переломы при политравме отличаются рядом особенностей, влияющих на выбор тактики и исход их лечения.

По статистике большинство открытых переломов при политравме относятся к высокоэнерге-

тическим, полученным в дорожно-транспортных происшествиях или при падении с высоты (55–86 % случаев) [23, 25]. Как следствие этого, при политравме в 2–3 раза чаще, чем при изолированных травмах, выявляются сложные открытые переломы с обширными повреждениями мягких тканей и дефектами костей. У 3/4 пациентов открытые переломы при политравме оскольчатые, типа В (43 %) и С (32 %) по классификации АО/ASIF [13], у 58–80 % пострадавших – III типа по классификации Gustilo-Anderson [5, 25]. Наиболее часто при политравме встречаются открытые переломы костей голени (55 %) и бедренной кости (25 %) [13]. Высокоэнергетические открытые переломы костей конечностей имеют повышенный риск инфекционных осложнений (21–45 %), ампутаций (17–30 %) [24] и несращения (19–23 %) [22, 23, 47], который положительно коррелирует с возрастанием степени тяжести повреждений мягких тканей по классификации Gustilo-Anderson и тяжести травмы по шкале ISS [40, 62]. Развитию раневой инфекции и остеомиелита при открытых переломах у пациентов с политравмой способствуют сильное загрязнение ран у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях и иммунологический дефицит, вызванный множественными повреждениями тканей [13].

Выбор сроков и концепции хирургического лечения. При открытых переломах оперативное вмешательство, первичная хирургическая обработка (ПХО) раны и остеосинтез проводятся по абсолютным срочным показаниям и направлены на предупреждение раневой инфекции, создание

Шапкин Ю.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии, e-mail: shapkinyurii@ru

Селиверстов П.А. – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, e-mail: seliwerstov.pl@yandex.ru

условий для заживления раны и сращения перелома. Общепринято, что операция должна быть выполнена в максимально возможные короткие сроки после получения травмы и носить радикальный характер, с удалением всех нежизнеспособных тканей, – чем раньше произведена ПХО раны при открытом переломе, тем ниже риск инфекционных осложнений [2, 28]. В ряде клинических исследований не удалось подтвердить достоверность «правила шести часов», согласно которому ПХО раны при открытых переломах в первые 6 ч после травмы значительно снижает риск осложнений [23, 55]. Тем не менее стремление к осуществлению ПХО в самые короткие сроки оправдано и закреплено в современных руководствах и рекомендациях [13, 63]. Статистически доказано, что вероятность инфекционных осложнений и ампутации при открытых переломах костей нижних конечностей значительно увеличивает задержка ПХО раны более 8 часов [40], по другим данным – более 24 ч с момента госпитализации [53, 56, 62].

В отношении сроков фиксации переломов установлено, что ранний (в первые 3 суток после получения травмы) стабильный остеосинтез длинных трубчатых и тазовых костей при политравме производит противошоковый эффект, позволяет в короткие сроки активизировать пострадавших и предупредить гипостатические осложнения, существенно улучшает анатомо-функциональные результаты лечения [3, 31, 59]. Стабильный остеосинтез открытого перелома – необходимое условие для заживления раны и предупреждения местных инфекционных осложнений. Ранняя стабильная фиксация открытого перелома бедренной кости при политравме предотвращает дальнейшее повреждение отломками костей мягких тканей и развитие вторичных иммунных реакций, снижает частоту жировой эмболии, тромбоэмболии легочной артерии, сепсиса, респираторного дистресс-синдрома взрослых и пневмонии, что наиболее актуально при сочетании с повреждениями груди [12, 31].

Концепция немедленной тотальной помощи (Early Total Care – ETC) подразумевает окончательное хирургическое лечение всех повреждений, в том числе и открытых переломов, в первые сутки после получения травмы. Однако данная концепция не универсальна и наиболее эффективна только у стабильных пациентов. При политравме результаты лечения в большей степени определяются тяжестью состояния пострадавшего [28], которое в 30 % случаях не позволяет осуществить в первые сутки адекватное оперативное вмешательство при открытых переломах [8, 13]. Экспериментально и клинически доказано, что

операция является «вторым ударом» («second hit») и вызывает иммунную реакцию, сходную с реакцией на исходную травму («первый удар»). Травматичная и продолжительная радикальная ПХО раны с окончательным остеосинтезом при политравме приводит к послеоперационной иммунной супрессии [42] и способствует развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых, пневмонии, полиорганной недостаточности и сепсиса, развитие которых нивелирует положительные моменты ранней операции [38]. Таким образом, возникает противоречие между необходимостью максимально ранней радикальной санации и стабильной фиксации открытых переломов при политравме и опасностью значительного ухудшения состояния и даже смерти больных от такой операции.

В связи с этим в лечении тяжелой множественной и сочетанной травмы с переломами костей наибольшее признание получила концепция контроля скелетных повреждений (Damage Control Orthopedics – DCO), сутью которой является их программированное этапное хирургическое лечение [38]. В рамках данной концепции при открытых переломах на первом этапе в комплексе противошоковых мероприятий ограничиваются туалетом ран, внешней фиксацией аппаратами переломов бедренной кости, костей голени и нестабильных переломов костей таза, шинированием переломов остальной локализации. Вторым этапом, через 24–36 ч после стабилизации состояния больного, производят хирургическую обработку ран и малотравматичную, быстро выполняемую фиксацию аппаратами ранее не стабилизированных переломов [1, 6]. Первостепенное значение для предупреждения раневой инфекции и исхода открытого перелома при политравме приобретает радикальная обработка раны, выбор времени проведения операции зависит от тяжести состояния пострадавшего. Достижение репозиции на первом этапе лечения не является обязательным требованием. Внешняя фиксация перелома может остаться окончательным способом лечения или заменена на внутренний остеосинтез после полной стабилизации состояния пациентов [5, 20] и удовлетворительном состоянии мягких тканей в области перелома [7, 17].

Применение тактики DCO позволило сократить длительность первичных неотложных операций, выполнить радикальную хирургическую обработку раны и окончательный остеосинтез в оптимальные сроки без угрозы ухудшения состояния больного, уменьшить количество местных и системных осложнений и послеоперационную летальность при политравме [21, 60]. Между тем до сих пор нет общепринятых четких показаний

к применению концепции «контроля повреждений», не определены оптимальные сроки для выполнения отдельных этапов хирургического лечения, чтобы операция не стала «вторым ударом», провоцирующим иммунологические нарушения и развитие осложнений [38]. Не доказаны преимущества тактики DCO перед ETC при множественной травме с переломом бедренной кости [51].

Недостатками тактики «контроля повреждений» являются необходимость повторных операций и более длительного реанимационного этапа лечения, повышенная частота инфекционных осложнений. Для объединения преимуществ стратегий DCO и ETC при политравме R. Pfeifer и Н.-С. Pape [49] предложили концепцию «безопасной окончательной операции» (Safe Definitive Surgery), основанную на динамической оценке состояния пациента и адаптации тактики лечения. На основании показателей ацидоза, коагулопатии, гипотермии («триада смерти»), шока и тяжести повреждения тканей (груди, живота, таза, покровных тканей) авторы выделили четыре степени тяжести состояния пострадавших с политравмой: стабильное, пограничное, нестабильное и критическое. При стабильном состоянии возможны применение тактики ETC и первичный окончательный остеосинтез наиболее оптимальным методом. Состояние пограничных и нестабильных пациентов повторно оценивается через 1 ч после интенсивной терапии, и если пациент стабилизируется, то допускается окончательное лечение. В противном случае следуют концепции этапного лечения. При критическом состоянии выполняются реанимационные мероприятия и операции только по жизненным показаниям [49].

Выбор метода остеосинтеза. Чем тяжелее травма, тем менее травматичный и быстрый рекомендуется способ первичной фиксации открытых переломов при сочетанной травме: при ISS менее 25 баллов возможен любой метод остеосинтеза, при ISS 26–40 баллов показана внешняя фиксация аппаратами. При ISS более 40 баллов ограничиваются гипсовой иммобилизацией или скелетным вытяжением, а при переломах ПС типа выполняют ампутацию по жизненным показаниям [13].

Многие авторы предпочитают чрескостный остеосинтез как метод выбора и окончательный способ остеосинтеза при открытых переломах при политравме независимо от локализации, типа перелома и тяжести состояния пострадавшего. Метод малотравматичен, обеспечивает стабильную фиксацию отломков и раннее функциональное лечение. Внеочаговый остеосинтез оптимален для лечения раны и местных инфекционных

осложнений, реконструкции дефектов тканей. Одни авторы предпочитают отдавать односторонним стержневым аппаратам внешней фиксации из-за простоты и быстроты их монтажа [12, 16], обеспечения ими достаточного хирургического доступа для лечения ран и проведения пластических операций [7]. Другие авторы считают, что моносторонняя фиксация не соответствует принципам стабильного остеосинтеза при политравме и доказывают преимущества при открытых переломах, особенно с дефектом кости, циркулярных систем: спице-стержневого аппарата Тейлора [26, 52] или аппарата Илизарова [11, 61]. Остеосинтез аппаратом Илизарова позволяет выполнять максимально радикальную ПХО раны с удалением осколков при открытых многооскольчатых переломах костей голени и последующим замещением образовавшегося дефекта кости в процессе лечения в аппарате [8]. При обширном дефекте тканей аппарат дает возможность укрыть мягкими тканями костные отломки путем временного одномоментного укорочения и ангуляции сегмента конечности [7].

В случаях, когда с целью уменьшения продолжительности и травматичности операции в остром периоде политравмы ограничиваются применением аппарата Илизарова в упрощенной компоновке без репозиции отломков, на втором этапе рекомендуют выполнять перемонтаж аппарата и окончательную репозицию [1]. Такую тактику Д.В. Самусенко предложил именовать «Damage Control Ilizarov» [11]. При первичной стабилизации отломков односторонним стержневым аппаратом на втором этапе, через 3–5 дней, осуществляют переход к аппарату Илизарова, позволяющему выполнить закрытую репозицию и стабильную фиксацию. При этом для уменьшения продолжительности и травматичности операции стержни первичного аппарата включают в схему окончательного внешнего фиксатора [7, 61].

Недостатками чрескостного остеосинтеза считают необходимость постоянного врачебного контроля; сложность закрытой репозиции в аппарате при многооскольчатых, около- и внутрисуставных переломах; высокую частоту трансфиксационных контрактур смежных суставов, тромбоэмболических и инфекционных осложнений. В то же время внеочаговый остеосинтез признается методом выбора в лечении многих открытых многооскольчатых и сегментарных переломов с обширным повреждением мягких тканей [61], а также огнестрельных переломов [7, 18]. Однако при длительных сроках фиксации, нередко необходимых для консолидации таких сложных переломов, отрицательные стороны этого метода выходят на первый план [14]. Поэтому

при открытых переломах длинных трубчатых костей III типа по классификации Gustilo-Anderson при политравме с успехом применяют двухэтапный метод лечения (Local Damage Control). На первом этапе выполняется чрескостный остеосинтез стержневыми или спице-стержневыми аппаратами. На втором этапе, в сроки от 3–5 суток до 2–3 недель, после полной стабилизации нарушенных функций, до или после полного заживления раны и при отсутствии инфекционных осложнений аппараты демонтируются и осуществляется внутренний остеосинтез [1, 6, 17]. Предпочтение отдается интрамедуллярному остеосинтезу блокируемыми штифтами [5, 10] и малоинвазивному накостному остеосинтезу [15, 37, 58]. При боевых огнестрельных переломах в связи с повышенным риском инфекционных осложнений переход на внутренний остеосинтез возможен в ограниченных случаях при удовлетворительном состоянии мягких тканей [7, 41].

При увеличении продолжительности лечения в аппарате повышается риск инфекционных осложнений вокруг спиц и стержней, что может не позволить выполнить в дальнейшем стабильно-функциональный погружной остеосинтез. Возможность проникновения инфекции в костно-мозговой канал по проходящим через него чрескостным элементам аппарата увеличивает вероятность развития глубокой инфекции при переходе на интрамедуллярный остеосинтез [43]. Для исключения инфицирования при таком этапном лечении открытых переломов диафиза большеберцовой кости предлагается первичная временная внешняя фиксация аппаратной системой, прикрепляющейся к кости специальными зажимами, без проникновения в костно-мозговой канал [34].

«Золотым» стандартом лечения диафизарных переломов длинных трубчатых костей является интрамедуллярный остеосинтез блокируемыми стержнями [14, 32]. Между тем из-за потенциального риска распространения инфекции из раны по медуллярному каналу использование первичного интрамедуллярного остеосинтеза, особенно с рассверливанием костно-мозговой полости, при открытых переломах остается спорным. При развитии инфекционных осложнений их адекватное лечение не представляется возможным без удаления имплантата, который становится инородным телом, поддерживающим воспаление. Проведенный метаанализ показал, что при изолированных открытых переломах большеберцовой кости независимо от типа перелома из методов первичной окончательной фиксации интрамедуллярный остеосинтез без рассверливания костно-мозговой полости сопровождается значимо меньшей частотой

повторных операций по поводу инфекционных осложнений и неправильного сращения, чем внеочаговый и накостный остеосинтез [29]. Но при политравме риск местных инфекционных осложнений после внутренней фиксации открытых переломов костей нижних конечностей повышен из-за частого развития системных и висцеральных инфекций – сепсиса, пневмонии, инфекции мочевых путей и органов брюшной полости, а также раневой инфекции вне зоны перелома [39].

Политравма является фактором риска для несращения открытых переломов после интрамедуллярного остеосинтеза и на его результат влияет не только тип перелома, но и тяжесть состояния пациента [43]. При политравме первичный окончательный интрамедуллярный остеосинтез большеберцовой и бедренной костей допускают при открытых переломах I, II и IIIA типов при стабильном и пограничном состоянии пострадавшего [1, 6]. При переломах IIIB и IIIC типов выбор оставляют за этапным остеосинтезом с первичной внешней стабилизацией отломков стержневым аппаратом независимо от состояния пациента [5].

Ввиду малой травматичности и незначительной интраоперационной кровопотери блокируемый остеосинтез рекомендуют выполнять в первые дни после получения политравмы, не дожидаясь окончательной нормализации состояния пострадавшего [10]. В то же время оценка результатов лечения открытых переломов большеберцовой кости II, IIIA и IIIB типов по классификации Gustilo-Anderson при множественной травме показала, что выполнение блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза в первые 24 ч после травмы сопровождается большей частотой местных инфекционных осложнений и несращения перелома, чем остеосинтез через 8–10 дней. Отсрочка остеосинтеза способствовала заживлению мягких тканей и предотвращала ухудшение кровоснабжения костных фрагментов [57].

Выбор интрамедуллярного остеосинтеза с рассверливанием или без рассверливания костно-мозговой полости при открытых переломах остается спорным [29, 54]. Все же при раннем интрамедуллярном остеосинтезе бедренной и большеберцовой костей рекомендуется воздерживаться от рассверливания костно-мозгового канала, особенно при сочетанной травме груди [5], так как установлена корреляция между фактом рассверливания полости и развитием жировой эмболии [10], повышением уровня маркеров воспаления и легочной дисфункции [46]. Другие авторы заявляют о безопасности применения при политравме интрамедуллярного остеосинтеза бедренной кости с рассверливанием костно-моз-

гового канала у большинства пациентов, даже с тяжелыми травмами груди и головы [30].

Остеосинтез пластинами при открытых переломах связан с высоким риском инфекционных осложнений, травматичен и, следовательно, невыполним в раннем периоде политравмы. Миниинвазивный остеосинтез мостовидной пластиной из двух небольших разрезов вне зоны перелома является альтернативой в лечении открытых переломов. При около- и внутрисуставных переломах использование пластин с угловой стабильностью позволяет выполнить точную репозицию и стабильно-функциональный остеосинтез. При открытых переломах данной локализации преимущества накостного остеосинтеза перевешивают риски его осложнений. Сообщается об эффективности у пострадавших с политравмой малоинвазивного накостного остеосинтеза, выполненного вторым этапом после временной внешней аппаратной фиксации и заживления раны, при открытых внутрисуставных переломах пилона [58] и проксимального отдела большеберцовой кости [37].

При оскольчатых переломах, которые преобладают у пациентов с политравмой, пластины не позволяют добиться межфрагментарной компрессии. Сохраняющийся между отломками диастаз и длительные сроки сращения оскольчатых переломов приводят к усталостным разрушениям пластин [14]. Между тем имеются данные о благоприятных исходах раннего первичного малоинвазивного накостного остеосинтеза при открытых оскольчатых сегментарных переломах диафиза бедренной кости с пластикой костного дефекта спейсером из полиметилметакрилата с тобрамицином у детей с политравмой [45]. T.R. Dugan сообщает об удовлетворительных результатах раннего первичного накостного остеосинтеза блокируемой пластиной открытых оскольчатых надмыщелковых переломов бедренной кости IIIA и IIIB типов у пациентов с политравмой. При этом дефект кости заполнялся капсулами с антибиотиком. Вторым этапом, после восстановления мягких тканей, выполнялись костная пластика с применением остеогенного протеина OP-1 или BMP-7 и дополнительная фиксация второй пластиной [27]. И.А. Номоконов предлагает при сочетанной травме этапное лечение открытых оскольчатых переломов длинных трубчатых костей с первичной аппаратной фиксацией и последующим остеосинтезом пластиной после заживления раны с пластикой дефекта кости фрагментами аутокости, удаленными из зоны перелома при ПХО раны и временно помещенными в подкожную клетчатку одного из сегментов [9].

Закрытие раны при открытых переломах.

Выбор оптимального времени закрытия ран при открытых переломах дискутабелен. Результаты последних исследований свидетельствуют, что закрытие раны после ее полноценной ПХО не приводит к увеличению послеоперационных инфекционных осложнений, замедленной консолидации или несращениям открытого перелома [44]. Более того, при открытых переломах I, II и IIIA типов первичное закрытие не только безопасно, но и связано с более низким уровнем инфекционных осложнений по сравнению с первично-отсроченным закрытием [35]. При этом высокоэнергетические открытые переломы III типа, характерные для политравмы, отличаются сильным загрязнением раны, наличием тканей со сниженной жизнеспособностью, которые могут подвергнуться некрозу после первичной обработки, что в 50 % случаях требует повторных санаций (second look) через 48–72 ч [22].

Стандарты, разработанные Британской ортопедической ассоциацией и ассоциацией пластических хирургов, рекомендуют при открытых переломах костей нижних конечностей закрытие ран выполнять в течение 72 ч с момента получения травмы или, по крайней мере, в течение первых 7 дней в ходе реконструктивных пластических операций [63]. Задержка с закрытием раны более 7 дней при открытых переломах большеберцовой кости увеличивает частоту инфекционных осложнений до 60 %. При этом повышается риск инфицирования раны госпитальными микроорганизмами [47].

При невозможности восстановления кожного покрова при ПХО раны рекомендуется лечение постоянным отрицательным давлением. Вакуумное дренирование при открытых переломах большеберцовой кости IIIB и IIIC типов ускоряет закрытие раневой полости, улучшает результаты местной и свободной пластики, уменьшает частоту инфекционных осложнений [36, 50]. Однако проведение вакуумного дренирования более 7 дней из-за бактериальной контаминации раны увеличивает частоту инфекционных осложнений и риск ампутаций [33].

Заключение. Открытые переломы костей конечностей при политравме в большинстве случаев относятся к высокоэнергетическим, с обширными повреждениями мягких тканей и кости, отличаются высоким риском инфекционных осложнений и несращения. Лечение данных переломов при политравме более сложное, чем при изолированных травмах. На выбор сроков и метода хирургического лечения открытых переломов и их исход при политравме влияют не только степень разрушения мягких тканей, тип перелома и его

локализация, но и тяжесть сочетанных повреждений и состояния пострадавшего. Предпочтение отдается малоинвазивным методикам остеосинтеза: внеочаговому остеосинтезу, блокируемому интрамедуллярному остеосинтезу при диафизарных переломах, миниинвазивному на костном остеосинтезу мостовидными пластинами при около- и внутрисуставных переломах. Операция не должна являться дополнительной агрессией, ухудшающей состояние травмированного. Установлены преимущества этапного хирургического лечения с первичной аппаратной внешней фиксацией, позволяющего контролировать раневой процесс, проводить реконструктивные операции при обширных дефектах кости и мягких тканей поврежденных конечностей, добиться их функционального восстановления. В настоящее время нет общепринятых стандартов лечения открытых переломов при политравме, что во многом связано с многообразием ее клинических вариантов и недостаточной изученностью роли скелетных повреждений в сложной патофизиологии тяжелой сочетанной травмы. Перспективными направлениями оптимизации хирургической тактики при политравме с открытыми переломами костей конечностей являются совершенствование систем объективной оценки тяжести пострадавших, дальнейшая разработка и внедрение этапного лечения скелетных травм у критических пациентов, применение малоинвазивной хирургии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блаженко А.Н., Дубров В.Э., Афаунов А.А. и др. Тактика лечения пострадавших с открытыми и закрытыми множественными переломами длинных костей нижних конечностей // Кубанский науч. мед. вестник. 2010. (7). 21–27.
2. Бондаренко А.В., Распопова Е.А., Пелеганчук В.А. Факторы, оказывающие влияние на заживление кожной раны при лечении открытых диафизарных переломов костей голени // Анналы травматологии и ортопедии. 2001. (1). 76–79.
3. Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Гончаренко А.Г. К вопросу об оптимальных сроках остеосинтеза «основных переломов» при сочетанной травме // Травматология и ортопедия России. 2006. (1). 4–10.
4. Бондаренко А.В., Герасимова О.А., Лукьянов В.В. и др. Состав, структура повреждений, летальность и особенности оказания помощи у пострадавших на этапах лечения политравмы // Политравма. 2014. (1). 15–28.
5. Дулаев А.К., Цед А.Н., Бобрин М.И. и др. Применение интрамедуллярного заблокированного остеосинтеза у пострадавших с открытыми переломами голени и бедра при сочетанных повреждениях // Вестн. хирургии. 2012. 171. (4). 49–54.
6. Ключевский В.В., Сметанин С.М., Соловьев И.Н. и др. Внутренний остеосинтез при лечении открытых переломов бедренной кости // Травматология и ортопедия России. 2010. (4). 66–69.
7. Лернер А.А., Фоменко М.В., Ротем Д. и др. Orthopaedic damage control при лечении тяжелых боевых повреждений конечностей // Политравма. 2015. (1). 42–47.
8. Назаров Х.Н. Профилактика осложнений при лечении открытых переломов костей голени у пострадавших с множественными и сочетанными травмами // Науч.-практ. журн. ТИППМК. 2013. (2). 181–182.
9. Номоконов И.А., Плеханов А.Н. Сберегательная тактика хирургической обработки открытых переломов при сочетанной травме // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. 2010. (3). 120–121.
10. Плотников И.А., Бондаренко А.В. Осложнения интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза диафизарных переломов бедра у пациентов с политравмой // Политравма. 2012. (1). 15–20.
11. Самусенко Д.В., Карасев А.Г., Мартель И.И. и др. Метод Илизарова в этапном лечении пострадавших с сочетанной травмой и множественными переломами // Политравма. 2014. (1). 44–49.
12. Сироджов К.Х., Холов Д.И., Каримов К.К. Оптимизация лечения открытых переломов бедра у больных с политравмой на основе системного подхода // Практ. мед. 2015. (5). 145–148.
13. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 512 с.
14. Соколов В.А., Бондаренко А.В., Бялик Е.И. и др. Сравнительная оценка методов остеосинтеза при полисегментарных переломах нижних конечностей // Вестн. травматологии и ортопедии. 2006. (4). 3–8.
15. Ушаков С.А., Лукин С.Ю., Митрейкин Ю.В. Тактика лечения переломов бедренной кости у пациентов с политравмой // Гений ортопедии. 2011. (3). 17–22.
16. Шукуров Э.М. Аппараты внешней фиксации в системе лечения множественных переломов костей нижних конечностей // Гений ортопедии. 2011. (4). 9–13.
17. Aslan A., Uysal E., Ozmeriç A. A staged surgical treatment outcome of type 3 open tibial fractures // ISRN Orthop. 2014. 2014. 721041.
18. Awais S., Saeed A., Ch A. Use of external fixators for damage-control orthopaedics in natural disasters like the 2005 Pakistan earthquake // Int. Orthop. 2014. 38. (8). 1563–1568.
19. Banerjee M., Bouillon B., Shafizadeh S. et al. Epidemiology of extremity injuries in multiple trauma patients // Injury. 2013. 44. (8). 1015–1021.
20. Bedes L., Bonneville P., Ehlinger M. et al. External fixation of distal femoral fractures in adults' multicentre retrospective study of 43 patients // Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2014. 100. (8). 867–872.

21. Caba-Doussoux P., Leon-Baltasar J.L., Garcia-Fuentes C., Resines-Erasun C. Damage control orthopaedics in severe polytrauma with femur fracture // *Injury*. 2012. 43. (Suppl. 2). S42–S46.
22. Chen A.T., Vallier H.A. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: Epidemiology, complications, and unplanned procedures // *Injury*. 2016. 47. (3). 742–747.
23. Chua W., Murphy D., Siow W. et al. Epidemiological analysis of outcomes in 323 open tibial diaphyseal fractures: a nine-year experience // *Singapore Med. J.* 2012. 53. (6). 385–389.
24. Court-Brown C., Honeyman C., Bugler K. et al. The spectrum of open fractures of the foot in adults // *Foot Ankle Int.* 2013. 34. (3). 323–328.
25. Court-Brown C.M., Bugler K.E., Clement N.D. et al. The epidemiology of open fractures in adults. A 15-year review // *Injury*. 2012. 43. (6). 891–897.
26. Dickson D.R., Moulder E., Hadland Y. et al. Grade 3 open tibial shaft fractures treated with a circular frame, functional outcome and systematic review of literature // *Injury*. 2015. 46. (4). 751–758.
27. Dugan T.R., Hubert M.G., Siska P.A. et al. Open supracondylar femur fractures with bone loss in the polytraumatized patient – Timing is everything! // *Injury*. 2013. 44. (12). 1826–1831.
28. Enninghorst N., McDougall D., Hunt J.J. et al. Open tibia fractures: timely debridement leaves injury severity as the only determinant of poor outcome // *J. Trauma*. 2011. 70. (2). 352–357.
29. Foote C.J., Guyatt G.H., Vignesh K.N. et al. Which surgical treatment for open tibial shaft fractures results in the fewest reoperations? A network meta-analysis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015. 473. (7). 2179–2192.
30. Gänsslen A., Gössling T., Hildebrand F. et al. Femoral shaft fractures in adults: treatment options and controversies // *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 2014. 81. (2). 108–117.
31. Harvin J.A., Harvin W.H., Camp E. et al. Early femur fracture fixation is associated with a reduction in pulmonary complications and hospital charges: a decade of experience with 1,376 diaphyseal femur fractures // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. 73. (6). 1442–1449.
32. Hofmann A., Dietz S.O., Paireon P. et al. The role of intramedullary nailing in treatment of open fractures // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2015. 41. (1). 39–47.
33. Hou Z., Irgit K., Strohecker K.A. et al. Delayed flap reconstruction with vacuum-assisted closure management of the open IIIB tibial fracture // *J. Trauma*. 2011. 71. (6). 1705–1708.
34. Huang Z., Wang B., Chen F. et al. Fast pinless external fixation for open tibial fractures: preliminary report of a prospective study // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. 8. (11). 20805–20812.
35. Jenkinson R.J., Kiss A., Johnson S. et al. Delayed wound closure increases deep-infection rate associated with lower-grade open fractures: a propensity-matched cohort study // *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2014. 96. (5). 380–386.
36. Joethy J., Sebastin S.J., Chong A.K. et al. Effect of negative-pressure wound therapy on open fractures of the lower limb // *Singapore Med. J.* 2013. 54. (11). 620–623.
37. Kim J.W., Oh C.W., Jung W.J. et al. Minimally invasive plate osteosynthesis for open fractures of the proximal tibia // *Clin. Orthop. Surg.* 2012. 4. (4). 313–320.
38. Klüter T., Lippross S., Oestern S. et al. Operative treatment strategies for multiple trauma patients: early total care versus damage control // *Chirurg.* 2013. 84. (9). 759–763.
39. Large T.M., Alton T.B., Patton D.J., Beingsner D. Does perioperative systemic infection or fever increase surgical infection risks after internal fixation of femur and tibia fractures in an intensive care polytrauma unit? // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013. 75. (4). 664–668.
40. Malhotra A.K., Goldberg S., Graham J. et al. Open extremity fractures: impact of delay in operative debridement and irrigation // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. 76. (5). 1201–1207.
41. Mathieu L., Bazile F., Barthélémy R. et al. Damage control orthopaedics in the context of battlefield injuries: the use of temporary external fixation on combat trauma soldiers // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2011. 97. (8). 852–859.
42. Menges P., Kessler W., Kloecker C. et al. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction // *Eur. Surg. Res.* 2012. 48. (4). 180–186.
43. Metsemakers W.J., Handojo K., Reynnders P. et al. Individual risk factors for deep infection and compromised fracture healing after intramedullary nailing of tibial shaft fractures: a single centre experience of 480 patients // *Injury*. 2015. 46. (4). 740–745.
44. Moola F.O., Carli A., Berry G.K. et al. Attempting primary closure for all open fractures: the effectiveness of an institutional protocol // *Can. J. Surg.* 2014. 57. (3). E82–E88.
45. Mooney J.F. The use of ‘damage control orthopedics’ techniques in children with segmental open femur fractures // *J. Pediatr. Orthop. B.* 2012. 21. (5). 400–403.
46. Morshed S., Corrales L.A., Lin K. et al. Femoral nailing during serum bicarbonate-defined hypo-perfusion predicts pulmonary organ dysfunction in multi-system trauma patients // *Injury*. 2011. 42. (7). 643–649.
47. Olesen U.K., Juul R., Bonde C.T. et al. A review of forty five open tibial fractures covered with free flaps. Analysis of complications, microbiology and prognostic factors // *Int. Orthop.* 2015. 39. (6). 1159–1166.

48. Pape H.C., Lefering R., Butcher N. et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlindefinition' // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. 77. (5). 780–786.
49. Pfeifer R., Pape H.C. Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients // *Chirurg.* 2016. 87. (2). 165–175.
50. Rezzadeh K.S., Nojan M., Buck A. et al. The use of negative pressure wound therapy in severe open lower extremity fractures: identifying the association between length of therapy and surgical outcomes // *J. Surg. Res.* 2015. 199. (2). 726–731.
51. Rixen D., Steinhilber E., Sauerland S. et al. Randomized, controlled, two-arm, interventional, multicenter study on risk-adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple-trauma patients // *Trials.* 2016. 17. (1). 47.
52. Sala F., Elbatrawy Y., Thabet A.M. et al. Taylor spatial frame fixation in patients with multiple traumatic injuries: study of 57 long-bone fractures // *J. Orthop. Trauma.* 2013. 27. (8). 442–450.
53. Sears E.D., Davis M.M., Chung K.C. Relationship between timing of emergency procedures and limb amputation in patients with open tibia fracture in the United States, 2003 to 2009 // *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. 130. (2). 369–378.
54. Shao Y., Zou H., Chen S. et al. Meta-analysis of reamed versus unreamed intramedullary nailing for open tibial fractures // *J. Orthop. Surg. Res.* 2014. (9). 74.
55. Singh J., Rambani R., Hashim Z. et al. The relationship between time to surgical debridement and incidence of infection in grade III open fractures // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2012. 7. (1). 33–37.
56. Srour M., Inaba K., Okoye O. et al. Prospective evaluation of treatment of open fractures: effect of time to irrigation and debridement // *JAMA Surg.* 2015. 150. (4). 332–336.
57. Stanisław B.W., Bogusław G.E. Management of open fractures of the tibial shaft in multiple trauma // *Indian J. Orthop.* 2008. 42. (4). 395–400.
58. Tong D., Ji F., Zhang H. et al. Two-stage procedure protocol for minimally invasive plate osteosynthesis technique in the treatment of the complex pilon fracture // *Int. Orthop.* 2012. 36. (4). 833–837.
59. Vallier H.A., Wang X., Moore T.A. et al. Timing of orthopaedic surgery in multiple trauma patients: development of a protocol for early appropriate care // *J. Orthop. Trauma.* 2013. 27. (10). 543–551.
60. Vyhnanek F., Fric M., Pazout J. et al. Present concept for management of severely injured patients in Trauma Centre Faculty Hospital Kralovske Vinohrady // *Cas. Lek. Cesk.* 2012. 151. (10). 468–471.
61. Wani N., Baba A., Kangoo K. et al. Role of early Ilizarov ring fixator in the definitive management of type II, IIIA and IIIB open tibial shaft fractures // *Int. Orthop.* 2011. 35. (6). 915–923.
62. Weber D., Dulai S.K., Bergman J. et al. Time to initial operative treatment following open fracture does not impact development of deep infection: a prospective cohort study of 736 subjects // *J. Orthop. Trauma.* 2014. 28. (11). 613–619.
63. Wordsworth M., Lawton G., Nathwani D. et al. Improving the care of patients with severe open fractures of the tibia: the effect of the introduction of Major Trauma Networks and national guidelines // *Bone Joint. J.* 2016. 98-B. (3). 420–424.

SURGICAL TREATMENT OF OPEN FRACTURE OF LIMBS IN CASE OF POLYTRAUMA

Yuriy Grigor'evich SHAPKIN, Pavel Andreevich SELIVERSTOV

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia
410012, Saratov, B. Kazach'ya str., 112*

The review considers the peculiarities of surgical tactics in open fractures of extremities in patients with multiple injuries, in accordance with modern concepts of treatment of severe multiple and associated injuries. Analysis of the literature shows that open fractures in polytrauma are high-energy, complex with extensive damage to the soft tissues and bones. The choice of the timing and method of fixation in open fractures and their outcome in polytrauma affect the severity of associated injuries and victim status, the degree of destruction of soft tissues, fracture type and its location.

Key words: polytrauma, open fracture, debridement, internal fixation, external fixation, intramedullary fixation.

*Shapkin Yu.G. – doctor of medical sciences, professor, head of chair of general surgery, e-mail: shapkinyurii@r
Seliverstov P.A. – candidate of medical science, assistant of chair of general surgery, e-mail: seliwerstov.pl@yandex.ru*

ВЫБОР СПОСОБА ЭЗОФАГОПЛАСТИКИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВОДА

Евгений Александрович ДРОБЯЗГИН^{1,2,3}, Юрий Владимирович ЧИКИНЕВ^{1,3},
Ирина Евгеньевна СУДОВЫХ³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская 15, корп. 1

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630097, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Цель исследования – анализ результатов эзофагопластики. Представлены результаты обследования 176 пациентов после эзофагопластики (95 – экстирпация пищевода с эзофагогастропластикой, 81 – субтотальная шунтирующая эзофагоколопластика). Сделаны выводы о лучшем функционировании искусственного пищевода из желудочной трубки. Необходимо диспансерное наблюдение за пациентами после эзофагопластики для выявления и лечения болезней искусственного пищевода.

Ключевые слова: эзофагопластика, экстирпация пищевода, рубцовое сужение пищевода, ахалазия пищевода, оценка результатов эзофагопластики, отдаленные результаты эзофагопластики.

До настоящего времени не утихают споры о выборе способа замещения пищевода при его доброкачественных заболеваниях. Несмотря на своевременную диагностику и широкое использование эндоскопических методов лечения рубцовых сужений пищевода и ахалазии кардии, у 15–20 % пациентов не удается добиться хороших результатов [1, 3, 5, 6, 9, 10, 14, 23–25, 29]. Предложенные способы замещения пищевода хорошо известны: шунтирующие вмешательства, экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой. Для восстановления утраченной пищевода проводимой функции используются различные фрагменты пищеварительной трубки: толстая и тонкая кишка, желудок (целый или его часть) [2, 8, 11–13, 16, 18, 20–22, 27].

В основном авторы отдают предпочтение одному виду эзофагопластики, что связано с отработанными методиками операций [7, 11, 13, 19, 21, 26, 27]. Но отдаленные результаты операций не всегда подвергаются оценке, хотя большин-

ство пациентов оперируются в молодом возрасте. В ряде публикаций указываются осложнения, возникшие после эзофагопластики, что также указывает на необходимость оценки этого вмешательства для выбора оптимального способа эзофагопластики, с меньшими нарушениями функционирования искусственного пищевода в отдаленном послеоперационном периоде [4, 7, 14, 15, 17–19, 28].

Цель исследования – оценка отдаленных результатов эзофагопластики (свыше 1 года) для выбора ее оптимального способа на основании комплексной диагностики функционирования искусственного пищевода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе клиники кафедры госпитальной и детской хирургии Новосибирского государственного медицинского университета в отделении торакальной хирургии Государственной Новосибир-

Дробязгин Е.А. – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, ведущий научный сотрудник центра онкологии и радиохимики, врач-торакальный хирург, эндоскопист отделения торакальной хирургии, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Чикинев Ю.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и детской хирургии лечебного факультета, главный торакальный хирург МЗ НСО, врач-хирург отделения торакальной хирургии, e-mail: chikinev@inbox.ru

Судовых И.Е. – к.м.н., врач-эндоскопист эндоскопического отделения, e-mail: isudovykh@gmail.com

Таблица 1

Распределение пациентов по способу эзофагопластики и нозологиям, n

	Экстирпация пищевода с эзофагогастропластикой (ЭГП)	Субтотальная шунтирующая эзофагоколопластика (ЭКП)	Всего
Рубцовое послеожоговое сужение пищевода	29	81	110
Ахалазия пищевода	56	0	56
Пептическое сужение пищевода	10	0	10
Всего	95	81	176

ской областной клинической больницы за 20-летний период (с 1995 по 2015 г.) пластика пищевода при его доброкачественных заболеваниях выполнена 176 пациентам (мужчин 92 %, женщин 84 %) в возрасте от 16 до 69 лет ($42,53 \pm 10,5$ года).

Показаниями к эзофагопластике были рубцовое послеожоговое сужение пищевода (110 пациентов), ахалазия пищевода IV стадии с давностью заболевания от 1 года до 5 лет (56 человек) и осложнения гастроэзофагеального рефлюкса с эрозивно-язвенным поражением пищевода, формированием пептических стенозов, в том числе в сочетании с пищеводом Барретта (10 больных). Распределение пациентов в зависимости от вида вмешательства и нозологии представлено в табл. 1.

В сроки от 1 года до 20 лет от момента вмешательства обследованы 157 пациентов (84 – после гастропластики, группа 1; 73 – после колопластики левой половиной ободочной кишки, группа 2). Обязательными являлись сбор жалоб, проведение рентгенологического и эндоскопического исследований с оценкой проходимости анастомозов, искусственного пищевода, деформации его просвета, характера содержимого.

Статистическая обработка материала проводилась непараметрическими методами с вычислением критерия Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная оценка жалоб пациентов после экстирпации пищевода с эзофагогастропластикой и после эзофагопластики левой половиной толстой кишки и желудочной трубки представлена в табл. 2. У большинства пациентов обеих групп в течение первого года после операции были жалобы на слабость, утомляемость и снижение физической активности. Данное состояние мы расценивали как астенический синдром, который регрессировал самостоятельно в течение первого года. Частота его встречаемости в группах пациентов не имела статистических различий ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$).

Все клинические проявления демпинг-синдрома имели легкую или среднюю степень тяжести и, как правило, купировались в течение 1–1,5 лет после вмешательства. При рентгеноскопии пищевода это подтверждалось ускоренной эвакуацией контрастного вещества в тощую кишку.

Следует обратить внимание на такие жалобы, как рефлюкс, боли по ходу искусственного пищевода, гипотонию трансплантата и регургитацию. Отмечается значимое выраженное статистическое различие в группах пациентов. При этом данные жалобы начали проявляться в сроки более 1 года после эзофагопластики с увеличением числа пациентов в зависимости от времени после операции. Их появление напрямую связано с перемещением за грудину фрагмента толстой кишки. Помимо клинических проявлений, имеют место рентгенологические и эндоскопические изменения со стороны искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки (табл. 3 и 4).

Согласно представленным данным, частота возникновения стеноза анастомоза на шее примерно одинакова, но такие изменения, как прови-

Таблица 2

Сравнительная оценка жалоб пациентов в сроки более 1 года после эзофагопластики, n

Жалобы	ЭГП, n = 84	ЭКП, n = 73
Дисфагия	37	34 [#]
Демпинг-синдром	20	7
Тяжесть в эпигастральной области	15	18
Вздутие на шее	0	10 [#]
Рефлюкс (ощущаемый пациентом)*	9	21
Боли в эпигастральной области	0	5*
Боли по ходу искусственного пищевода*	0	19 [#]
Гипотония трансплантата*	3	39 [#]
Регургитация*	2	9 [#]

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 * – жалобы проявлялись в сроки более 1 года после вмешательства; # – отличие от величины соответствующего показателя пациентов после ЭГП статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3

Рентгенологические изменения искусственного пищевода, n

Рентгенологические изменения	ЭГП, n = 84	ЭКП, n = 73
Стеноз проксимального анастомоза	37	34
Провисание*	–	18 [#]
Деформация*	1	22 [#]
Рефлюкс*	3	24 [#]

сание искусственного пищевода, его деформация и рефлюкс, чаще встречались у пациентов после пластики левой половиной ободочной кишки (см. табл. 3). Отмечено увеличение частоты встречаемости данных рентгенологических изменений в зависимости от срока выполнения вмешательства. Во всех наблюдениях за пациентами после пластики толстой кишкой длительность прохождения контрастного вещества по трансплантату была выше, чем у пациентов после эзофагогастропластики, а задержка контрастного вещества в просвете искусственного пищевода в максимальном значении достигала 36 ч.

Как следует из табл. 4, выраженные эндоскопические изменения искусственного пищевода были у пациентов после эзофагоколопластики. Воспалительные изменения в толстокишечном трансплантате выражены из-за его особенностей, способствующих задержке пищевых масс, что поддерживает воспалительный процесс слизистой оболочки. Это имеет место у большинства пациентов (68 человек). Также из-за этих анатомических особенностей (тении и гаустры) в сочетании с гипотонией на фоне нарушения иннервации сегмента толстой кишки и его перемещении в переднее средостение возникает гипотония и деформация, усиливающаяся с течением времени после эзофагопластики. Это подтверждается жалобами пациентов и результатами рентгенологического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все пациенты получили возможность перорального приема пищи вне зависимости от ее вида. Нарушение проходимости пищеводного анастомоза успешно корригируется применением эндоскопических методик расширения, что проведено пациентам при необходимости. У ряда больных в сроки более 1 года после вмешательства возникли жалобы, указывающие на нарушение функционирования искусственного пищевода. При этом большая частота жалоб отмечена после субтотальной шунтирующей эзофагоколо-

Таблица 4

Эндоскопические изменения, выявляемые у пациентов после эзофагопластики, n

Эндоскопические изменения	ЭГП, n = 84	ЭКП, n = 73
Стеноз проксимального соустья	36	32
Рефлюкс желчи	27	22
Воспалительные изменения слизистой оболочки (трансплантит)	20	35*
Язва трансплантата	–	3
Деформация трансплантата	1	20*
Гипотония трансплантата	–	35*

пластики. При этом с течением времени число пациентов после толстокишечной пластики пищевода, предъявляющих жалобы, увеличивается, а нарушения функционирования искусственного пищевода, основанные на жалобах, подтверждаются данными эндоскопического и рентгенологического исследований. Таким образом, на основании данных, полученных в результате проводимого исследования, можно утверждать, что экстирпация пищевода с эзофагогастропластикой показывает лучшие результаты функционирования искусственного пищевода, в том числе и в отдаленные сроки послеоперационного периода. Считаем необходимым ввести диспансерное наблюдение за пациентами после эзофагопластики для оценки функционирования искусственного пищевода (в сроки более 1 года после операции) с проведением рентгенологического и эндоскопического исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллахвердян А.С., Мазурин В.С. Пластика верхних отделов пищеварительного тракта при сочетанных послеожоговых стриктурах пищевода и желудка // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 201–202.
2. Богопольский П.М. Развитие желудочной эзофагопластики в России // Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии: сб. тр. II съезда. Геленджик, 2012. 5–6.
3. Бурмистров М.В., Сигал Е.И., Хазиев Р.А., Насруллаев М.М., Иванов А.И. Тактика лечения послеоперационных рецидивов ахалазии кардии // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 208–209.
4. Верещако Р.И. Поздние осложнения субтотальной и тотальной эзофагопластики и методы их устранения // Укр. мед. журн. 2008. (4). 121–125.
5. Джафаров Ч.М., Джафаров Э.Ч. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения

больных с рубцовыми стриктурами пищевода после химического ожога // Вестн. хирургии. 2007. (5). 36–38.

6. Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы // Хирургия. 2007. (4). 62–65.

7. Низамходжаев З.М., Лигаи Р.Е., Хаджибаев Ж.А. и др. Результаты реконструктивно-восстановительных операций у больных с послеожоговыми рубцовыми стриктурами пищевода // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 206–207.

8. Низамходжаев З.М., Лигаи Р.Е., Цой А.О., Бекбулатов М.Р. Гастроэзофагопластика в реконструктивно-восстановительной хирургии пищевода // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 190–191.

9. Оскретков В.И., Гурьянов В.И., Ганков А.А. и др. Эндохирургия доброкачественных заболеваний и повреждений пищевода // Хирургия. 2016. (6). 47–51.

10. Погодина А.Н. Ахалазия кардии // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 182–183.

11. Ручкин Д.В., Ян Цинь, Бурякина С.А. Экстирпация пищевода при протяженной ожоговой стриктуре // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 217–218.

12. Ручкин Д.В., Ян Цинь, Тутыхин А.К. Экстирпация пищевода при кардиоспазме IV стадии и его рецидиве после кардиомиотомии // Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии: сб. тр. III Междунар. конгр. СПб., 2013. 216–217.

13. Скворцов М.Б., Кожевников М.А., Инполитова Н.С. и др. Пластика пищевода при рубцовых сужениях. Анатомо-хирургическое и функциональное обоснование // Сиб. мед. журн. 2009. (8). 55–65.

14. Черноусов А.Ф., Андрианов В.А., Домрачев С.А., Богопольский П.М., Воронов М.Е. Выбор метода эзофагопластики при доброкачественных заболеваниях пищевода // Анналы хирургии. 1998. (1). 48–51.

15. Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Черноусов Ф.А., Балалыкин Д.А. Болезни искусственного пищевода. М., 2008. 690 с.

16. Чернявский А.А., Рыжов М.К. Выбор способа завершения изоперистальтической трубчатой эзофагопластики на основании интраоперационной оценки кровоснабжения желудочного трансплантата // Хирургия. 2008. (2). 26–32.

17. Aghajanzadeh M., Safarpour F., Koohsari M.R. et al. Functional outcome of gastrointestinal tract and quality of life after esophageal reconstruction of esophagus cancer // Saudi J. Gastroenterol. 2009. 15. (1). 24–28.

18. Boukerrouche A. Isoperistaltic left colic graft interposition via a retrosternal approach for esophageal reconstruction in patients with a caustic stricture: mortality, morbidity, and functional results // Surg. Today. 2014. 44. (5). 827–833.

19. Chirica M., Veyrie N., Munoz-Bongrand N. et al. Late morbidity after colon interposition for corrosive esophageal injury: risk factors, management, and outcome. A 20-years experience // Ann. Surg. 2010. 252. (2). 271–280.

20. Gavrilesco S., Hanganu E., Sarbu I., Aprudu S.G. Quality of life of patients with esophageal replacement for congenital and acquired esophageal anomalies // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2013. 117. (2). 334–336.

21. Khan A.Z., Nikolopolous I., Botha A.J., Mason R.C. Substernal long segment left colon interposition for oesophageal replacement // Surgeon. 2008. 6. (1). 54–56.

22. Knezevic J.D., Radovanovic N.S., Simic A.P. et al. Colon interposition in the treatment of esophageal caustic strictures: 40 years of experience // Dis. Esophagus. 2007. 20. (6). 530–534.

23. Katzka D.A., Farrugia G., Arora A.S. Achalasia secondary to neoplasia: a disease with a changing differential diagnosis // Dis. Esophagus. 2012. 25. (4). 331–336.

24. Molena D., Yang S.C. Surgical management of end-stage achalasia // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012. 24. (2). 19–26.

25. Pandolfino J.E., Kahrilas P.J. Presentation, diagnosis, and management of achalasia // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. 11. (8). 887–897.

26. Prabhu R., Kantharia C., Bapat R. et al. Morphological and functional changes in colon after coloplasty for management of corrosive esophageal strictures // Indian. J. Gastroenterol. 2013. 32. (3). 165–171.

27. Predescu I., Predescu D., Constantinoiu S. Postoperative functional result and quality of life after oesophageal reconstruction based on the type of cervical anastomosis // Chirurgia (Bucur). 2015. 110. (2). 109–116.

28. Schieman C., Wigle D.A., Deschamps C. et al. Patterns of operative mortality following esophagectomy // Dis. Esophagus. 2012. 25. (7). 645–651.

29. Shen K.R., Harrison-Phipps K.M., Cassivi S.D. et al. Esophagectomy after anti-reflux surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. 139. (4). 969–975.

CHOICE OF METHOD OF ESOPHAGOPLASTY IN BENIGN DISEASES OF ESOPHAGUS

**Evgeniy Aleksandrovich DROBYAZGIN^{1,2,3}, Yuriy Vladimirovich CHIKINEV^{1,3},
Irina Evgenievna SUDOVYKH³**

¹ *Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

² *Siberian Federal Biomedical Research Centre n.a. E.N. Meshalkin
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15, bd. 1.*

³ *Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
630097, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 130*

The aim of the study was analyses of results of esophagoplasty. Materials and Methods: the results of the survey of 176 patients after esophagoplasty (95 – extirpation of the esophagus with esophagogastroplasty, 81 – subtotal shunt esophagocoloplasty) have been presented. Results: conclusions of better functioning of the artificial esophagus from the stomach tube have been drawn. The dispensary observation of patients after esophagoplasty is necessary for detection and treatment of artificial esophagus disease.

Key words: esophagoplasty, extirpation of esophagus, scar narrowing of esophagus, achalasia of esophagus, evaluation of esophagoplasty results, long-term results of esophagoplasty.

Drobязгин Е.А. – doctor of medical sciences, professor of department of hospital and children's surgery, thoracic surgeon, leading researcher of center and radiosurgery, thoracic surgeon, doctor endoscopist of department of thoracic surgery, e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

Chikinev Yu.V. – doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital and children's surgery, thoracic surgeon of department of thoracic surgery, e-mail: chikinev@inbox.ru

Sudovykh I.E. – candidate of medical sciences, doctor endoscopist of department of endoscopy, e-mail: isudovykh@gmail.com

ПРИМЕНЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Олег Витальевич ГРИШИН¹, Валентина Владимировна ГУЛЬТЯЕВА¹,
Маргарита Ивановна ЗИНЧЕНКО¹, Ирина Геннадьевна ЖИЛИНА²,
Дмитрий Юрьевич УРЮМЦЕВ¹, Виктор Григорьевич ГРИШИН³,
Екатерина Владимировна БАРАБАШ¹

¹ *НИИ физиологии и фундаментальной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

² *Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр
им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15*

³ *Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Академика Ржанова, 6*

Цель исследования – оценить применимость респираторного биоуправления на госпитальном этапе у больных ИБС после коронарного шунтирования. Пациенты ($n = 93$, 40–77 лет) перед операцией были разделены на 3 группы в соответствии с их добровольным выбором программы реабилитации. Респираторное биоуправление по капнографии (РБОС) выбрали 21,5 % больных, психологическую поддержку – 26,9 % пациентов. Выявлено снижение частоты дыхания и увеличение времени выдоха только в группе «РБОС». РБОС-группа показала меньшую продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре ($9,5 \pm 1,0$ дня) по сравнению с группой стандартной терапии ($13,9 \pm 0,7$ дня) и группой психологической поддержки ($12,4 \pm 0,8$ дня).

Ключевые слова: респираторное биоуправление, коронарное шунтирование, продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре, капнография.

Коронарное шунтирование (КШ) в настоящее время остается одним из наиболее эффективных методов лечения ИБС [21]. Операция на сердце является стрессующим фактором [7], до 40 % пациентов с КШ страдают депрессивными и тревожными расстройствами [22]. Между тем установлено, что результаты КШ существенно зависят от психологического состояния пациентов [20, 22], а депрессия и тревожность коррелируют с продолжительностью пребывания в стационаре [12]. Однако фармакологический контроль психо-

логического стресса у таких больных ограничен из-за большого количества уже назначенных препаратов. Токсический эффект и возможные осложнения не соответствуют ожидаемым преимуществам ни селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ни трициклических антидепрессантов [13, 22].

В последние годы опубликованы результаты клинических исследований различных немедикаментозных программ послеоперационной реабилитации больных, перенесших КШ [14, 18]. Как

*Гришин О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: ovgrishin@physiol.ru*

*Гультяева В.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: gulyaevavv@physiol.ru*

*Зинченко М.И. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: miz@physiol.ru*

Жилина И.Г. – к.м.н., врач лечебной физкультуры, e-mail: I_zhilina@nricp.ru

*Урюмцев Д.Ю. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: piud@physiol.ru*

*Гришин В.Г. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицинской информатики,
e-mail: grishin@kti.nsc.ru*

*Барабаш Е.В. – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: paramoshkina@gmail.com*

правило, эти программы рассчитаны на длительный реабилитационный период. Однако перед операцией пациенты уже находятся в условиях стресса, и это может влиять на ее исход. Следовательно, до- и послеоперационные краткосрочные программы госпитальной реабилитации были бы полезны при КШ.

Метод биоуправления, включая респираторную биологическую обратную связь (РБОС), используется в реабилитации и лечении различных расстройств (посттравматический стресс, тревожные, эмоциональные и панические расстройства и т.д.) [1, 2, 6, 10, 15]. Он позволяет пациенту контролировать физиологические реакции и активно участвовать в своем выздоровлении. Однако исследования, касающиеся применения биоуправления при ИБС, единичны [11], возможно, потому, что один из основных параметров обратной связи (сердечный ритм) находится под фармакологическим контролем (бета-блокаторы, антиаритмические препараты).

Известно, что одним из физиологических проявлений тревоги и паники является гипервентиляция и гипокапния, которая регистрируется как снижение напряжения CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха (PetCO_2) [4, 8, 16, 17]. С другой стороны, гипокапния вызывает вазоконстрикцию, связанную с болями в грудной клетке и аритмией [5, 19]. PetCO_2 является отражением напряжения CO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови. Для контроля PetCO_2 используется капнография, которая также позволяет оценить паттерн дыхания. Гипокапния после КШ была показана ранее [3]. В связи с этим мы предположили, что метод биоуправления по капнографии может быть полезен в реабилитации больных после КШ.

Целью исследования явилась оценка применимости респираторного биоуправления у пациентов после КШ на госпитальном этапе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 93 больных ИБС в возрасте от 40 до 77 лет, которым выполнили операцию КШ в Сибирском федеральном биомедицинском исследовательском центре им. академика Е.Н. Мишалкина. Критерии включения: мужской пол, ИБС, функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) I–III, фракция выброса более 50 %. Критерии исключения: функциональный класс ХСН по NYHA IV, в анамнезе осложнения инфаркта миокарда (аневризма левого желудочка, дефект желудочковой перегородки, дисфункция

митрального клапана, тромб в левом желудочке), нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность в сочетании с дыхательной недостаточностью 2–4 степени, послеоперационные осложнения (инфекция операционной раны, инсульт, внутригоспитальная инфекция, пребывание в палате интенсивной терапии более 24 ч). Основными критериями для выписки были отсутствие плевральной и перикардиальной жидкости и температура тела ниже 37°C . Все исследуемые при поступлении в клинику и перед выпиской проходили диагностическую капнографию. При поступлении также определялся уровень личностной тревожности с использованием опросника Спилберга–Ханина.

Участники исследования были разделены на 3 группы в соответствии с их добровольным выбором программы дополнительной реабилитации после прохождения капнографии и пробного курса РБОС. Первая группа (группа только со стандартной терапией, «СТД», $n = 48$) состояла из пациентов, которые отказались от психологической поддержки и РБОС, вторая группа – из тех, кто согласился на психологическую поддержку («ПСИ», $n = 25$), в третью группу вошли пациенты, которые согласились на РБОС-тренинги («РБОС», $n = 20$).

Курс психологической поддержки состоял из 4 сессий психотерапии по 30 минут каждая, проводившихся до оперативного вмешательства и через 4 дня после него. РБОС-тренинг проводился на базе капнографии [4] и включал психологическую поддержку пациента. Капнографию выполняли в отдельном помещении, в комфортабельном кресле после 10-минутного отдыха, при прослушивании успокаивающей музыки «Wonderland» (iDOLEAST). Во время сессии обследуемому предлагалось фиксировать свое внимание на бессюжетной картине с нейтральными красками неярких тонов. На голову пациента надевались наушники с прикрепленной гарнитурой для носа, находящейся на пути потока воздуха. Капнометр соединялся с компьютером. Определялись PetCO_2 , частота дыхания и время выдоха с использованием программного обеспечения «Control- CO_2 -Monitor» (ООО «ДСС», РФ). Частота дыхания и время выдоха являлись контрольными параметрами для РБОС. Основной задачей тренинга для пациента было поддержание PetCO_2 на 10–20 % выше начального уровня путем снижения частоты дыхательных движений и увеличения времени выдоха. Пациенты проходили 4 или 5 таких сессий во время пребывания в стационаре, каждая сессия длилась 30 минут.

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ физиологии и фундамен-

тальной медицины и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2008). Все обследованные подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При выполнении статистической обработки результатов межгрупповое сравнение проводили с помощью дисперсионного анализа, сравнение в динамике – с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений. Последующий апостериорный анализ выполняли с использованием критерия Ньюмена – Кейлса. Для сравнения пропорций использовали Z-критерий с поправкой Бонферрони. Уровень значимости был принят равным 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех пациентов, участвовавших в исследовании, 21,5 % (20 человек из 93) выбрали РБОС, 26,9 % – курс психологической поддержки в ранний послеоперационный период (ПСИ-группа). Половина пациентов (51,6 %) отказались от предложенных дополнительных программ, требующих их активного участия в ранний реабилитационный период.

По антропометрическим характеристикам и личностной тревожности группы обследуемых не различались (табл. 1). Не найдено достоверных различий между группами по факторам риска сердечно-сосудистых осложнений, за исключением числа бросивших курить, однако по количеству курильщиков группы не различались (табл. 2). Не было также достоверных различий по частоте возникновения послеоперационных осложнений. Более того, во всех группах наблюдалась 100-процентная выживаемость.

С помощью дисперсионного анализа для повторных измерений выявлено влияние принадлежности к группе на частоту дыхания ($p = 0,022$) и продолжительность выдоха ($p = 0,015$), влияние операции на PetCO_2 ($p = 0,000$) и время выдоха ($p = 0,035$), а также сочетанный эффект «принадлежности к группе – операция» на частоту дыхания ($p = 0,001$) и время выдоха ($p = 0,011$).

При поступлении не обнаружено различий между группами по капнографическим пара-

метрам (табл. 3). Во всех трех группах найдено достоверное снижение PetCO_2 после операции. Увеличение частоты дыхания (на 8 %) выявлено в группе «СТД», в группе психологической поддержки этот показатель не изменился, а в РБОС-группе он снизился (на 16 %), также в этой группе увеличилось время выдоха на 26 %. При выписке из стационара группа «РБОС» показала меньшую частоту дыхания и большее время выдоха, чем две другие группы.

Установлено различие (однофакторный дисперсионный анализ, $p = 0,003$) в продолжительности послеоперационного пребывания в стационаре между группами. В группе с РБОС продолжительность пребывания в стационаре была самой короткой ($9,5 \pm 1,0$ дня, $M \pm SEM$), достоверно отличаясь от этого показателя в группе со стандартным лечением ($13,9 \pm 0,7$ дня, $p = 0,002$) и с психологической поддержкой ($12,4 \pm 0,8$ дня, $p = 0,025$) (апостериорный анализ с использованием критерия Ньюмена–Кейлса). Мы не обнаружили влияния наличия послеоперационных осложнений, перечисленных в табл. 2, на показатель продолжительности послеоперационного пребывания в стационаре (однофакторный дисперсионный анализ, $p > 0,05$). Единственным фактором, влияющим на продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре в нашем исследовании, оказалась принадлежность больного к группе реабилитации.

Следует отметить, что данное исследование не было рандомизированным. Пациенты, проявившие желание пройти РБОС-тренинг, были включены в РБОС-группу. Следовательно, полученный результат может быть следствием различного исходного ментального статуса пациентов. Однако мы не обнаружили других факторов, определяющих длительность пребывания в стационаре после операции КШ, кроме фактора группы. Таким образом, данные, полученные в исследовании, поддерживают гипотезу, что РБОС-тренинг может быть полезен в реабилитации пациентов после КШ на госпитальном этапе.

Значительное послеоперационное снижение PetCO_2 в РБОС-группе, так же как и в других

Таблица 1

Основные характеристики пациентов до операции КШ, $M \pm SD$

Параметр	СТД ($n = 48$)	ПСИ ($n = 25$)	РБОС ($n = 20$)
Рост, см	$170,3 \pm 6,3$	$173,2 \pm 6,3$	$172,0 \pm 6,0$
Масса тела, кг	$85,8 \pm 14,6$	$87,0 \pm 13,2$	$84,7 \pm 8,8$
Индекс массы тела	$29,3 \pm 3,8$	$29,3 \pm 3,5$	$28,8 \pm 3,2$
Фракция сердечного выброса, %	$62,2 \pm 6,1$	$61,4 \pm 6,3$	$59,8 \pm 6,6$
Личностная тревожность, баллы	41 ± 6	41 ± 7	39 ± 7

Таблица 2

Частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, клинических признаков ИБС и послеоперационных осложнений, %

Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и клинические признаки ИБС	СТД (n = 48)	ПСИ (n = 25)	РБОС (n = 20)
Индекс массы тела > 30	42	40	40
Бросившие курить	27	68*	60*
Курящие	38	20	30
ХСН I, II функциональный класс по NYHA	13	16	15
ХСН функциональный класс III по NYHA	80	76	80
Гипертоническая болезнь, 1, 2 стадия	31	20	15
Гипертоническая болезнь, 3 стадия	69	76	85
Повреждение коронарной артерии: одно- или двухсосудистое	27	28	35
Повреждение коронарной артерии: тройное или множественное	73	72	65
Системный атеросклероз, проявляющийся повреждением брахиоцефальных сосудов, конечностей и т. д.	54	72	55
Отсутствие инфаркта миокарда в анамнезе	42	40	30
Первичный инфаркт миокарда	48	52	65
Повторный инфаркт миокарда	10	8	5
ЭКГ-характер инфаркта миокарда: с Q-зубцом	23	28	25
ЭКГ-характер инфаркта миокарда: без Q-зубца	42	36	45
Осложнения инфаркта миокарда, включая аномалии сердечного ритма, тромбоз, аневризму левого желудочка	31	32	20
Послеоперационные осложнения			
Плеврит с гидротораксом	38	48	50
Нарушения сердечного ритма в послеоперационном периоде	10	32	15
Перикардит	21	20	5

* Здесь и в табл. 3 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей пациентов группы «СТД».

Таблица 3

Сравнение капнографических параметров в трех группах пациентов при поступлении в стационар и при выписке, $M \pm SD$

Параметр		СТД (1)	ПСИ (2)	РБОС (3)
PetCO ₂ , мм рт. ст.	Поступление	34,9 ± 4,0	34,7 ± 3,7	35,4 ± 3,0
	Выписка	31,7 ± 4,6 [#]	32,3 ± 3,4 [#]	33,3 ± 2,6 [#]
Частота дыхания, дых./мин	Поступление	15,9 ± 3,6	15,4 ± 3,4	15,2 ± 4,3
	Выписка	17,1 ± 4,6 [#]	15,2 ± 5,1	12,8 ± 4,5 ^{#,*,**}
Время выдоха, с	Поступление	2,65 ± 0,66	2,70 ± 0,64	2,88 ± 1,03
	Выписка	2,54 ± 0,91	3,03 ± 1,71	3,62 ± 1,83 ^{#,*,**}

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: # – пациентов при поступлении, ** – пациентов группы «ПСИ».

двух группах, показывает, что послеоперационная гипокапния зависит от причин, которые в данной работе не затрагиваются, например многочасовая гипервентиляция во время искусственной вентиляции легких [9]. Увеличение частоты дыхания одновременно со снижением PetCO₂ типично для тревожности и панических расстройств [4, 8, 16, 17]. Однако из-за отсутствия данных психо-

метрии в послеоперационный период это остается недоказанным.

Таким образом, респираторное биоуправление по капнографии может применяться как метод реабилитации у пациентов после операции КШ в период пребывания в стационаре. Проведение рандомизированного исследования позволит оценить эффективность этого метода.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарим рецензентов за конструктивные замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биоуправление – 3: Теория и практика / ред. М.Б. Штарк, Р. Колл. Новосибирск, 1998. 300 с.
2. Биоуправление – 4: Теория и практика / ред. М.Б. Штарк, М. Шварц. Новосибирск, 2002. 350 с.
3. Гришин О.В., Аверко Н.Н., Гришин В.Г. и др. Психогенная одышка и гипокания у больных ишемической болезнью сердца до и после операции коронарного шунтирования // Патол. кровообращения и кардиохирургия. 2012. 16. (1). 39–43.
4. Гришин О.В., Гришин В.Г., Урюмцев Д.Ю. Капнографические параметры паттерна дыхания в норме и при психогенной одышке // Физиология человека. 2012. 38. (4). 59–66.
5. Gardner W.N. The pathophysiology of hyper-ventilation disorders // Chest. 1996. 109. (2). 516–534.
6. Giggins O.M., Persson U.M., Caulfield B. Biofeedback in rehabilitation // J. Neuroeng. Rehabil. 2013. 18. (10). 60.
7. Gallagher R., McKinley S. Stressors and anxiety in patients undergoing coronary artery bypass surgery // Am. J. Crit. Care. 2007. 16. (3). 248–257.
8. Grassi M., Caldirola D., Di Chiaro N.V. et al. Are respiratory abnormalities specific for panic disorder? A meta-analysis // Neuropsychobiology. 2014. 70. (1). 52–60.
9. Kavanagh B. Normocapnia vs hypercapnia // Minerva Anesthesiol. 2002. 68. (5). 346–350.
10. Meuret A.E., Wilhelm F.H., Roth W.T. Respiratory biofeedback-assisted therapy in panic disorder // Behav. Modif. 2001. 25. (4). 584–605.
11. Moravec C.S., McKee M.G. Biofeedback in the treatment of heart disease // Clevel. Clin. J. Med. 2011. 78. (Suppl. 1). S20–S23.
12. Oxlad M., Stubberfield J., Stuklis R. et al. Psychological risk factors for increased post-operative length of hospital stay following coronary artery bypass graft surgery // J. Behav. Med. 2006. 29. (2). 179–190.
13. Patron E., Messerotti Benvenuti S., Favretto G. et al. Association between depression and heart rate variability in patients after cardiac surgery: a pilot study // J. Psychosom. Res. 2012. 73. (1). 42–46.
14. Raghuram N., Parachuri V.R., Swarnagowri M.V. et al. Yoga based cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: one-year results on LVEF, lipid profile and psychological states – a randomized controlled study // Indian Heart. J. 2012. 66. (5). 490–502.
15. Rosaura Polak A., Witteveen A.B., Denys D., Olf M. Breathing biofeedback as an adjunct to exposure in cognitive behavioral therapy hastens the reduction of PTSD symptoms: a pilot study // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2015. 40. (1). 25–31.
16. Roth W.T. Physiological markers for anxiety: panic disorder and phobias // Int. J. Psychophysiol. 2005. 58. (2-3). 190–198.
17. Sardinha A., Freire R.C., Zin W.A., Nardi A.E. Respiratory manifestations of panic disorder: causes, consequences and therapeutic implications // J. Bras. Pneumol. 2009. 35. (7). 698–708.
18. Sharif F., Shoul A., Janati M. et al. The effect of cardiac rehabilitation on anxiety and depression in patients undergoing cardiac bypass graft surgery in Iran // BMC Cardiovasc. Disord. 2012. 12. 40.
19. Szabo K., Lako E., Juhasz T. et al. Hypocapnia induced vasoconstriction significantly inhibits the neurovascular coupling in humans // J. Neurol. Sci. 2011. 309. (1-2). 58–62.
20. Székely A., Balog P., Benkő E. et al. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery, a 4-year follow-up study // Psychosom. Med. 2007. 69. (7). 625–631.
21. Taggart D.P., Lees B., Gray A. et al. ART Investigators. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomised trial to compare survival following bilateral versus single internal mammary grafting in coronary revascularization // Trials. 2006. 7. 7.
22. Tully P.J., Baker R.A. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review // J. Geriatr. Cardiol. 2012. 9. (2). 197–208.

RESPIRATORY BIOFEEDBACK APPLICATION IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY: A PILOT STUDY

Oleg Vitalyevich GRISHIN¹, Valentina Vladimirovna GULTYAEVA¹,
Margarita Ivanovna ZINCHENKO¹, Irina Gennadyevna ZHILINA²,
Dmitriy Yuryevich URYUMTSEV¹, Viktor Grigoryevich GRISHIN³,
Ekaterina Vladimirovna BARABASH¹

¹ *Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine*
630060, Novosibirsk, Timakov str., 4

² *Siberian Federal Biomedical Research Centre n.a. E.N. Meshalkin*
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

³ *Design Technological Institute of Digital Techniques*
630090, Novosibirsk, Academician Rzhanov str., 6

The aim of the study was to evaluate feasibility of respiratory biofeedback (RB) in patients undergoing CABG surgery during hospital stay. Before CABG surgery all patients ($n = 93$, aged 40 to 77 years) were divided into three groups after performing capnography and trial course of RB. The first group consisted of patients who agreed to get psychological support (PSY group, 26.9 %), and the second group were patients who accepted RB with psychological support (RB group, 21.5 %). There were breathing frequency reduction and expiratory time increment in the RB group only. The RB group demonstrated a shorter length of postoperative hospital stay (mean 9.5 [SE 1.0] days) than the usual care group (13.9 [0.7]) and the PSY group (12.4 [0.8]).

Key words: respiratory biofeedback, coronary artery bypass graft, length of postoperative hospital stay, capnography.

Grishin O.V. – doctor of medical sciences, chief researcher of laboratory for functional reserves of organism,
e-mail: ovgrishin@physiol.ru

Gulyaeva V.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory for functional reserves of organism,
e-mail: gulyaevavv@physiol.ru

Zinchenko M.I. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory for functional reserves of organism,
e-mail: miz@physiol.ru

Zhilina I.G. – physiotherapist, candidate of medical sciences, e-mail: I_zhilina@nricp.ru

Uryumtsev D.Yu. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory for functional reserves of organism,
e-mail: piud@physiol.ru

Grishin V.G. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory for biomedical informatics,
e-mail: grishin@kti.nsc.ru

Barabash E.V. – candidate of biological sciences, junior researcher of laboratory for functional reserves of organism,
e-mail: paramoshkina@gmail.com

ВКЛАД ИНТЕЛЛЕКТА И ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ В ПОКАЗАТЕЛЬ ВЕРБАЛЬНОЙ КРЕАТИВНОСТИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ

Евгения Юрьевна ПРИВОДНОВА¹, Нина Валерьевна ВОЛЬФ^{1,2}

¹ НИИ физиологии и фундаментальной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Цель исследования – проверить влияние возраста на эффективность дивергентного мышления, а также исследовать факторы, которые могут быть связаны с вероятным сохранением креативных способностей в пожилом возрасте. **Материал и методы:** на выборке из 83 человек младшего ($22,1 \pm 3,2$ года) и 85 старшего ($64,9 \pm 6,7$ года) возраста были оценены показатели вербального дивергентного мышления, исполнительного контроля, IQ и шкалы поиска по тесту ANPS. **Результаты и их обсуждение.** Результаты свидетельствуют в пользу возрастной сохранности оригинальности дивергентного мышления для работающих пожилых людей. Все оцененные психометрические показатели являлись предикторами оригинальности у пожилых участников.

Ключевые слова: вербальное дивергентное мышление, старение, возрастные различия, предикторы оригинальности.

Некоторые психометрические исследования второй половины XX в. показывают возрастное снижение креативных способностей [4], однако более поздние работы сообщают о неизменной [13, 15] или даже более высокой эффективности решения креативных задач при старении [12]. Исследователи предлагают различные объяснения данных, показывающих неизменность творческих способностей в пожилом возрасте. Одно из предположений состоит в том, что пожилые участники в тесте «Необычное использование предмета» показывают высокие результаты по причине использования стратегии извлечения из памяти готовых ответов, в противоположность созданию новых [12], однако оно не нашло эмпирического подтверждения [13]. Другие авторы считают, что в качестве компенсации сниженной эпизодической памяти и воображения пожилые люди могут более широко использовать сохраненную семантическую память [13]. Были получены эмпирические свидетельства значения сохраненных или даже более высоких лексико-семантических способностей в отношении беглости и вклада рабочей памяти в оригинальность в тесте «Необычное использование предмета» у пожилых испытуемых [12]. Что касается интеллекта, то, несмотря

на показанную связь его с креативностью на выборке молодых испытуемых [6], взаимосвязи интеллекта и креативности у пожилых испытуемых практически не исследованы.

Также недостаточно исследованным является вопрос о влиянии когнитивного контроля на эффективность креативной деятельности в пожилом возрасте, хотя одна работа отмечает отсутствие связи между оригинальностью в дивергентной задаче и исполнительным контролем в обеих возрастных группах [12]. На данный момент на выборках из молодых испытуемых собраны данные, которые не являются однозначными, что привело к формированию двух полярных позиций: ряд исследователей отмечает позитивное влияние снижения когнитивного контроля на генерацию идей [7, 17], в то время как другие говорят о значимости нисходящего когнитивного контроля для эффективности подавления доминантных, но не отвечающих требованию оригинальности идей [6, 9]. Для проверки эффективности исполнительного контроля в психометрических исследованиях широко используются тесты, оценивающие разрешение конфликта (Stroop test, Eriksen Flanker task). Чтобы проверить влияние этого фактора на креативность при старении, мы использовали ана-

Приводнова Е.Ю. – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории физиологии когнитивной деятельности, e-mail: privodnovaeu@physiol.ru

Вольф Н.В. – д.б.н., проф., зав. лабораторией физиологии когнитивной деятельности, e-mail: volf@physiol.ru

логичный индикатор – показатель исполнительного контроля в тесте ANT (Attentional Network Test [10]). Данные об относительной сохранности способности к разрешению конфликта при заметном снижении ряда других процессов когнитивного контроля (например, одновременное удержание нескольких заданий или инструкций) [11] позволяют сделать предварительное допущение, что эти способности могут использоваться в качестве резерва для поддержания эффективности творческой деятельности при старении.

Теоретический анализ особенностей когнитивного старения и структуры творческого процесса привел к предположению, что увеличивающиеся с возрастом экспертиза, когнитивная сложность и интегративность мышления помогают компенсировать снижение скорости, рабочей памяти, флюидного интеллекта во время креативной деятельности [18]. Также авторы подчеркивают, что поддержание этих позитивных факторов требует от пожилого человека участия в новых разнообразных видах деятельности, открытости опыту. Для идентификации стремления к исследовательской активности у испытуемых мы использовали шкалу «Поиск» в опроснике ANPS (Affective Neuroscience Personality Scales [8]), которая отражает самооценку человека как любопытного, склонного к исследованию, мотивированного к приобретению новых навыков и решению новых и необычных задач.

Таким образом, с целью проверить влияние возраста на эффективность креативного мышления, а также исследовать факторы, которые могут быть связаны с вероятным сохранением креативных способностей в пожилом возрасте, мы изучили связь оригинальности в тесте «Необычное использование предмета» с показателями интеллекта, исполнительного контроля и шкалы «Поиск» у молодых и пожилых испытуемых.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие испытуемые младшей (МВГ, $n = 83$, средний возраст $22,1 \pm 3,2$ года) и старшей (СВГ, $n = 85$, средний возраст $64,9 \pm 6,7$ года) возрастных групп: студенты, аспиранты, научный и административно-технический персонал научно-исследовательских институтов и университетов г. Новосибирска. Обе возрастные группы были сбалансированы по полу. Все испытуемые учились или работали на момент исследования. Для участия в исследовании не допускались люди с неврологическими, психическими и серьезными соматическими заболеваниями. Все испытуемые дали добровольное согласие на участие в эксперименте, исследо-

вание было одобрено Этическим комитетом НИИ физиологии и фундаментальной медицины.

Показатели креативности. Для оценки креативных способностей был использован тест дивергентного мышления «Необычное использование предмета». В качестве стимулов были взяты 5 слов (кирпич, карандаш, газета, скрепка, банка), которые предъявляли на экране монитора в случайном порядке, каждое по 6 раз. Испытуемых просили придумать необычное использование предмета и перед сообщением ответа нажать на кнопку, сигнализирующую о нахождении решения. Выполнение теста входило в комплексное психофизиологическое исследование и происходило параллельно с регистрацией ЭЭГ у испытуемых.

Оригинальность решения рассчитывали в баллах как $1/N$, где N – число аналогичных ответов в компьютеризированной базе данных, составленной на основе совокупных ответов 179 участников эксперимента обеих возрастных групп. Для каждого испытуемого рассчитывали среднюю оригинальность ответов. Скорость решения задачи определялась по времени от предъявления стимула до нажатия на клавиши перед ответом.

После окончания эксперимента испытуемые на аналоговых шкалах длиной 50 мм ставили метки, соответствующие их оценке интереса и трудности задания, где «0» соответствовал минимальному, а «50» максимальному значению показателя.

Показатель интеллекта. Показатели генерализованного интеллекта определяли с помощью теста Айзенка, включающего вербальные, образные, арифметические задания [1].

Показатели исполнительного контроля. Для оценки этого показателя использовали тест ANT [10]. Задачей испытуемого было нажатие клавиши, соответствующей направлению центральной стрелки (направо или налево) в ситуациях ее окружения конгруэнтными (сонаправленными) и неконгруэнтными (противоположно направленными) стрелками. Показатели исполнительного контроля рассчитывали как среднее время реакции (или среднее количество ошибок) на предъявление неконгруэнтных стимулов минус среднее время реакции (или среднее количество ошибок) в ответ на конгруэнтные стимулы.

Шкала «Поиск» в опроснике ANPS состоит из 14 вопросов и отражает потребность объяснять, как работают вещи, легкое возникновение интереса, получение удовольствия от исследования чего-либо [8].

Возрастные различия в эффективности дивергентного мышления и исследуемых психо-

метрических показателях анализировали с помощью дисперсионного анализа (для исполнительного контроля, измеренного по количеству ошибок, применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса). После применения коррекции на множественные сравнения Бонферрони был установлен уровень достоверности $p = 0,006$ (8 переменных). Регрессионный анализ проводили с включением в качестве независимых переменных значения по шкале «Поиск», IQ, исполнительного контроля, измеренного по времени и количеству ошибок. Поскольку не у всех испытуемых были собраны психометрические данные в полном объеме, регрессионный анализ проведен на выборке, в которую вошло 55 испытуемых МВГ и 75 – СВГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные различия в решении дивергентной задачи. Испытуемые СВГ по сравнению с МВГ быстрее выполняли задание ($F(1,165) = 18,33$, $p = 0,000$) и субъективно оценивали его как более легкое ($F(1,118) = 16,96$, $p = 0,000$). Участники МВГ набрали больше баллов по показателю оригинальности, однако различия не достигли уровня достоверности ($F(1,165) = 3,23$, $p = 0,074$), также возрастные группы не различались по интересу к заданию ($F(1,118) = 0,24$, $p = 0,63$) (рис. 1).

Таким образом, наше исследование возрастных различий в выполнении вербального дивер-

гентного задания на выборке социально активных, работающих пожилых испытуемых показало сопоставимую эффективность с молодыми испытуемыми. Полученные нами данные подтверждают сделанное рядом исследователей заключение о сохранности креативного потенциала при старении [12, 13, 15]. Учитывая, что исследования, зафиксировавшие возрастное снижение креативности, являются более ранними по сравнению с работами, продемонстрировавшими неизменную эффективность выполнения творческих заданий (1970–1980 и 2008–2016 гг. соответственно), можно предположить, что разнонаправленность результатов отчасти объясняется характеристиками выборок. Так, сравнение возрастных различий в фоновой ЭЭГ в работах, разделенных более чем 10-летним интервалом, позволило предположить, что среди пожилых испытуемых конца прошлого века в большем количестве присутствовали люди с предклиническими изменениями в работе мозга [2]. Выявленный нами парадоксальный факт более быстрого и легкого решения задачи в СВГ при сопоставимом с МВГ уровне оригинальности может быть связан с использованием пожилыми участниками специфических, более схематичных и менее трудоемких когнитивных стратегий. На наш взгляд, эти данные согласуются с предположением [18] об успешном использовании пожилыми людьми во время творческой деятельности мышления по аналогии и эвристик – выработанных на основе опыта и знаний приемов в поиске решения задач, которые ограничивают перебор

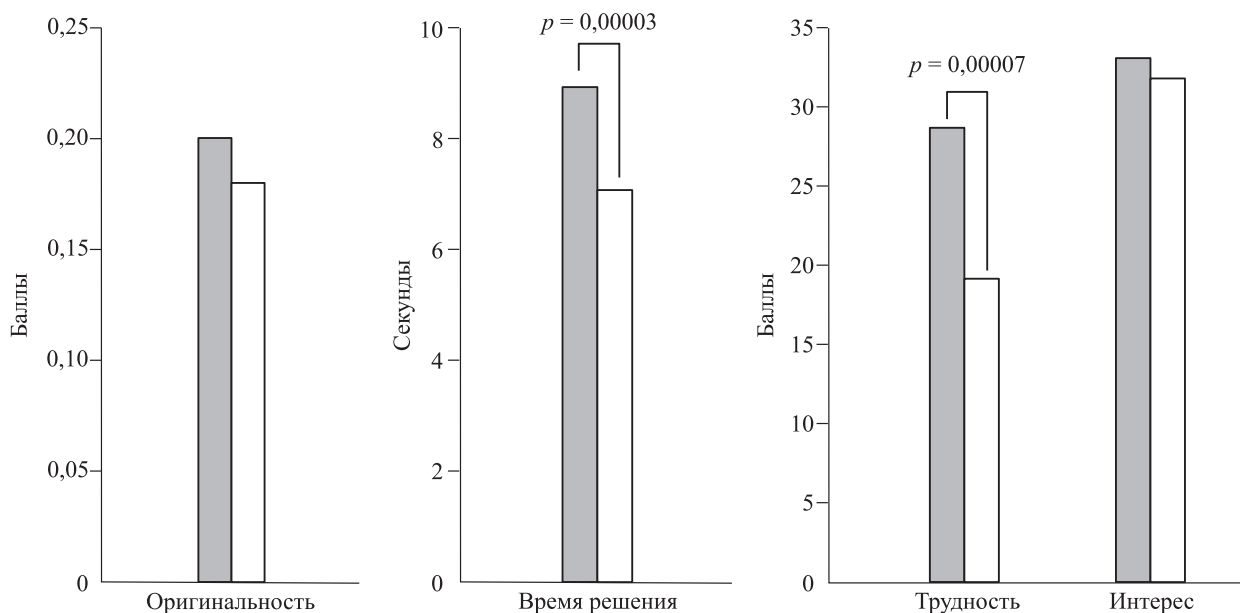


Рис. 1. Возрастные различия в показателях решения дивергентной задачи «Необычное использование предмета». Серые столбики – МВГ, белые – СВГ; показатели с достоверными различиями соединены линиями

вариантов и позволяют более быстро и менее трудозатратно прийти к эффективному решению проблем.

Возрастные различия в дополнительных психометрических показателях. В МВГ были достоверно выше, чем в СВГ, значения по тесту IQ ($F(1,150) = 41,94, p = 0,000$) и по шкале «Поиск» ($F(1,139) = 22,19, p = 0,000$), однако отсутствовали статистически значимые возрастные различия по показателям исполнительного контроля, измеренного по времени ($F(1,163) = 2,74, p = 0,1$) и количеству ошибок ($\chi^2 = 1,111, df = 1, p = 0,29$).

Результаты анализа возрастных различий в дополнительных психометрических показателях согласуются с данными литературы о возрастном снижении флюидного интеллекта, скорости обработки информации [5] и открытости опыту [20], но относительной сохранности исполнительного контроля [11].

Регрессионный анализ предикторов оригинальности в МВГ и СВГ. Для определения вклада в индикатор средней оригинальности психометрических показателей был выполнен регрессионный анализ с их пошаговым включением в уравнение отдельно для МВГ и СВГ (см. таблицу). Предварительный анализ корреляций между предикторами показал их отсутствие в МВГ и корреляции в СВГ между IQ и шкалой «Поиск» ($r = 0,29, p = 0,009$), IQ и исполнительным контролем, измеренным по времени ($r = -0,29, p = 0,011$), между обоими показателями исполнительного контроля ($r = 0,29, p = 0,011$). Ввиду слабости связей все показатели вошли в модель в качестве независимых переменных.

Наилучшая модель оригинальности в МВГ позволяла описать 12 % дисперсии. Достоверный вклад вносил показатель количества ошибок при разрешении конфликта: повышение оригинальности сочеталось с большим количеством ошибок. Полученные результаты согласуются с данными о позитивном влиянии на эффективность творческой деятельности сниженного когнитивного контроля и диффузного внимания [7, 17]. Это может способствовать поиску и генерации нестандартных идей за счет активации широких семантических сетей, интеграции отдаленных и случайных ассоциаций [14]. При анализе моделей в СВГ обнаружено, что лучшим предиктором оригинальности являлся показатель интеллекта, повышение которого соответствовало увеличению оригинальности. В совокупности с отмеченным в СВГ снижением IQ можно сделать вывод, что возрастная сохранность интеллекта является необходимым условием креативности в пожилом возрасте.

Также достоверный вклад вносил показатель исполнительного контроля, измеренный по количеству ошибок. Однако в отличие от корреляции в МВГ более высокому уровню оригинальности сопутствовало меньшее количество ошибок. Предиктор «Поиск» вносил слабый самостоятельный вклад в объяснение зависимой переменной, однако его включение в модель 3 улучшило ее предсказательные возможности на 3 %. Поскольку вклад предиктора IQ снизился после введения новой переменной в модели 4, влияние этого предиктора на оригинальность может быть частично обусловлено действием общей переменной – шкалой «Поиск». Чтобы проверить это

Таблица

Характеристики достоверных регрессионных моделей

Предикторы оригинальности	Beta	t	p
Модель 1 (МВГ) $F_{1,53} = 7,37, R^2 = 0,12, p < 0,009$			
Исполнительный контроль (ошибки)	0,35	2,71	0,009
Модель 2 (СВГ) $F_{1,73} = 11, R^2 = 0,13, p < 0,001$			
IQ	0,36	3,32	0,001
Модель 3 (СВГ) $F_{2,72} = 9, R^2 = 0,2, p < 0,003$			
IQ	0,34	3,2	0,002
Исполнительный контроль (ошибки)	-0,26	-2,48	0,016
Модель 4 (СВГ) $F_{3,71} = 6,92, R^2 = 0,23, p < 0,004$			
IQ	0,29	2,63	0,01
Исполнительный контроль (ошибки)	-0,26	-2,46	0,016
Поиск	0,17	1,56	0,12
Модель 5 (СВГ) $F_{2,72} = 7,37, R^2 = 0,15, p < 0,001$			
Поиск	0,29	2,72	0,008
Исполнительный контроль (мс)	-0,29	-2,66	0,01

предположение, мы построили модель для IQ в качестве зависимой переменной, выделив оба показателя исполнительного контроля и «Поиск» в качестве предикторов. Согласно полученной таким образом модели 5 для СВГ показатель исполнительного контроля, измеренного по времени, и шкала «Поиск» объясняли 15 % дисперсии интеллекта в этой группе. Более высоким показателям IQ соответствовали более высокие баллы по шкале «Поиск» и меньшее количество времени, требующееся на разрешение конфликта.

Значимость быстрого действия исполнительного контроля для показателя IQ может объясняться временным ограничением в тесте Айзенка, который использовался для его измерения. Влияние точности исполнительного контроля исключительно на показатель оригинальности свидетельствует, что успешное решение дивергентной задачи, по-видимому, в большей степени зависит от контроля селекции информации по сравнению с конвергентной проблемой. Ряд авторов подчеркивают исключительную значимость для креативного мышления так называемого «преодоления ограничения знаниями» – игнорирование или подавление связанной с заданием (релевантной) информации, не соответствующей требованиям оригинальности [3]. Учитывая, что участники МВГ и СВГ продемонстрировали сопоставимый уровень исполнительного контроля, можно отнести вклад этого предиктора в оригинальность в СВГ как проявление специфичной возрастной стратегии. Ранее мы предположили, что в ее основе может лежать использование сформированных в течение жизни приемов в поиске решения задач, которые, вероятно, связаны с эффективным игнорированием семантических полей, связанных со стандартными представлениями о предмете. Для реализации другой предполагаемой возрастной стратегии – мышления по аналогии – также необходимы скрининг и эффективный отбор релевантной информации.

Слабым предиктором оригинальности в СВГ являлась шкала «Поиск». Это подтверждает допущение о позитивной роли исследовательской активности для формирования когнитивной сложности и интегративного мышления, которые способствуют креативности [18]. Модель 5 подтвердила значимый вклад этой шкалы в показатель интеллекта и может частично объяснять действие предиктора IQ на оригинальность в модели 4. Таким образом, стремление к исследовательской активности в пожилом возрасте можно рассматривать также как предиктор когнитивной сохранности, вероятно, за счет того, что пожилые люди с высокими баллами по этой шкале склонны участвовать в разнообразной и новой для себя

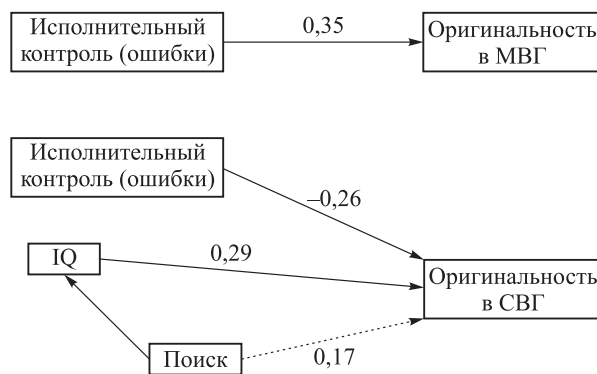


Рис. 2. Схематическое изображение влияния предикторов на оригинальность согласно полученным достоверным регрессионным моделям. Цифрами обозначены значения бета-коэффициентов, сплошными линиями – достоверные корреляции между переменными

деятельности, что может быть фактором когнитивной тренировки, способствующей сохранности когнитивного функционирования [16]. Согласно с нашими результатами, в лонгитюдном исследовании на группе пожилых испытуемых показана важная роль открытости опыту для поддержания когнитивных способностей [19].

Итоговая структура влияния предикторов на оригинальность согласно полученным достоверным регрессионным моделям обобщена в рис. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют в пользу возрастной сохранности креативности (измеренной по показателю оригинальности дивергентного мышления) для социально активных, работающих пожилых людей. В обеих группах высокая оригинальность связана с особенностями селекции информации (исполнительный контроль, измеренный по количеству ошибок), однако ее успешность является положительным фактором креативности для пожилых и отрицательным – для молодых испытуемых. Только в старшей возрастной группе обнаружена связь оригинальности с интеллектом и шкалой «Поиск». Полученные данные позволяют предположить использование различных стратегий решения задачи в группах молодых и пожилых испытуемых.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзенк Г.Ю. Проверьте свои способности. М.: Мир, 1972. 177 с.
2. Вольф Н.В., Глухих А.А. Фоновая электрическая активность мозга при «успешном» ментальном старении // Физиол. человека. 2011. 37. (4). 1–10.

3. *Abraham A.* Creative thinking as orchestrated by semantic processing versus cognitive control brain networks // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. (8). 95.
4. *Alpaugh P.K., Birren J.E.* Variables affecting creative contributions across the adult life span // *Hum. Dev.* 1977. 20. (4). 240–248.
5. *Baltes P.B., Staudinger U.M., Lindenberger U.* Lifespan psychology. Theory and application to intellectual functioning // *Annu. Rev. Psychol.* 1999. 50. 471–507.
6. *Beaty R.E., Silvia P.J.* Why do ideas get more creative across time? An executive interpretation of the serial order effect in divergent thinking tasks // *Psychol. Aesth. Creat. Arts.* 2012. 6. (4). 309–319.
7. *Chrysiou E.G., Hamilton R.H., Coslett H.B. et al.* Noninvasive transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex facilitates cognitive flexibility in tool use // *Cogn. Neurosci.* 2013. 4. (2). 81–89.
8. *Davis K.L., Panksepp J., Normansell L.* The affective neuroscience personality scales: normative data and implications // *Neuro-Psychoanal.* 2003. 5. (1). 57–69.
9. *Edl S., Benedek M., Papousek I. et al.* Creativity and the Stroop interference effect // *Pers. Individ. Dif.* 2014. 69. 38–42.
10. *Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. et al.* Testing the efficiency and independence of attentional networks // *J. Cogn. Neurosci.* 2002. 14. (3). 340–347.
11. *Gamboz N., Zamarian S., Cavallero C.* Age-related differences in the attention network test (ANT) // *Exp. Aging Res.* 2010. 36. (3). 287–305.
12. *Leon S.A., Altmann L.J.P., Abrams L., et al.* Divergent task performance in older adults: declarative memory or creative potential? // *Creat. Res. J.* 2014. 26. (1). 21–29.
13. *Madore K.P., Jing H.G., Schacter D.L.* Divergent creative thinking in young and older adults: extending the effects of an episodic specificity induction // *Mem. Cognit.* 2016. 44. (6). 974–988.
14. *Mednick S.A.* The associative basis of the creative process // *Psychol. Rev.* 1962. 69. 220–232.
15. *Palmiero M., Giacomo D.D., Passafiume D.* Divergent thinking and age-related changes // *Creat. Res. J.* 2014. 26. (4). 456–460.
16. *Park D.C., Bischof G.N.* The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013. 15. (1). 109–19
17. *Radel R., Davranche K., Fournier M. et al.* The role of (dis)inhibition in creativity: decreased inhibition improves idea generation // *Cognition.* 2015. 134. 110–120.
18. *Seligman M.E.P., Forgeard M., Kaufman S.B.* Creativity and aging: what we can make with what we have left // *Homo Prospectus.* N. Y.: Oxford University Press, 2016. 305–350.
19. *Williams P.G., Suchy Y., Kraybill M.L.* Preliminary evidence for low openness to experience as a pre-clinical marker of incipient cognitive decline in older adults // *J. Res. Pers.* 2013. 47. 945–951.
20. *Wortman J., Lucas R.E., Donnellan M.B.* Big Five personality domains: evidence from a longitudinal study of Australians // *Psychol. Aging.* 2012. 27. (4). 867–874.

IMPACT OF INTELLIGENCE AND EXECUTIVE CONTROL IN VERBAL CREATIVITY IN PHYSIOLOGICAL AGING

Evgeniya Yur'evna PRIVODNOVA¹, Nina Valer'evna VOLF^{1,2}

¹ *State Research Institute of Physiology and Basic Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4*

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

Purpose of the study: to test the effect of age on the efficacy of divergent thinking, also to explore factors that may be associated with the possible preservation of creative abilities in old age. **Material and methods:** the indicators of verbal divergent thinking, executive control, IQ and scale of seeking by ANPS test were evaluated on a sample of 89 young (22.1 ± 3.2 years) and 90 older (64.9 ± 6.7 years) people. **Results and discussion.** Results testify to preservation of originality of divergent thinking during aging for employed elderly people. All assessed psychometric indicators were predictors of originality in old participants.

Key words: verbal divergent thinking, aging, age-related differences, predictors of originality.

*Privodnova E. Yu. – postgraduate student, junior researcher of laboratory of cognitive physiology,
e-mail: privodnovaeu@physiol.ru*

*Volf N. V. – doctor of biological sciences, professor, head of the laboratory of cognitive physiology,
e-mail: volf@physiol.ru*

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ТРАССИСТЕМНОЙ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

Евгения Викторовна СЕВОСТЬЯНОВА¹, Юрий Алексеевич НИКОЛАЕВ^{1,2},
Игорь Михайлович МИТРОФАНОВ^{1,2}, Владимир Яковлевич ПОЛЯКОВ¹,
Нина Анатольевна ДОЛГОВА^{1,3}, Маргарита Маиловна ГЕВОРГЯН¹

¹ НИИ экспериментальной и клинической медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Цель исследования – изучить зависимость частоты встречаемости и величин показателей основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний от степени транссистемной полиморбидности у больных клиники общетерапевтического профиля. **Материал и методы.** Проведен анализ 5013 историй болезней больных (2498 мужчин, 2515 женщин), проходивших обследование и лечение в клинике НИИ экспериментальной и клинической медицины, г. Новосибирск, за период с 2003 по 2013 г. Транссистемную полиморбидность оценивали по количеству имеющихся классов МКБ-10 у одного больного. По данным клинико-лабораторного обследования у пациентов оценивали наличие следующих факторов риска: повышенное артериальное давление, ожирение, повышенное содержание в крови общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты, пониженное содержание в крови холестерина липопротеинов высокой плотности. **Результаты и их обсуждение.** Как среди мужчин, так и среди женщин с повышением индекса транссистемной полиморбидности выявлен рост величин систолического и диастолического артериального давления, концентрации глюкозы, холестерина липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты в сыворотке крови. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые корреляционные связи между показателем транссистемной полиморбидности и показателями, определяющими данные факторы риска. Таким образом, установлено влияние некоторых из основных гемодинамических и метаболических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний на формирование транссистемной полиморбидности. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дифференцированной профилактики и лечения пациентов с полиморбидной патологией с обязательным выявлением и коррекцией модифицируемых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, полиморбидность.

В последние годы по всему миру отмечается широкое распространение и значительный рост полиморбидности, которая становится актуальнейшей проблемой современной медицины [4, 9, 11, 12, 19, 20]. Среди больных с полиморбидной

патологией отмечаются более высокие показатели смертности, госпитализации и осложнений, существенное ухудшение прогноза заболеваемости, сниженные функциональные возможности и качество жизни [2, 19, 23].

Севостьянова Е.В. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Николаев Ю.А. – д.м.н., и.о. зам. директора по лечебной и научной работе, руководитель лаборатории патогенеза соматических заболеваний, главный научный сотрудник, e-mail: nicol@soramn.ru

Митрофанов И.М. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний, e-mail: tim@mail.ru

Поляков В.Я. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогенеза соматических заболеваний отдела медико-экологических исследований, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Долгова Н.А. – главный врач клиники, e-mail: novdolgova@yandex.ru

Геворгян М.М. – к.б.н., зав. клинико-биохимической лабораторией; e-mail: gevorgyanmm@ngs.ru

Для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения заболеваний полиморбидного пациента представляется целесообразным выявление общих факторов риска в патогенетических звеньях формирования сочетанной патологии. В связи с тем, что большую часть полиморбидной патологии составляют хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), являющиеся ведущей причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире [18, 22], обосновано предположить возможную роль факторов, способствующих их развитию, в формировании полиморбидности. Известна тесная связь развития ХНИЗ и преждевременной смертности от них с факторами, обусловленными образом жизни человека, окружающей средой и генетическими особенностями организма, получившими название факторов риска [22]. Наибольший интерес для практической медицины представляют модифицируемые гемодинамические и метаболические факторы риска ХНИЗ, к которым относятся повышенное артериальное давление, ожирение, дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия и др. [13]. Однако их роль в формировании множественной сочетанной патологии является недостаточно изученной: несмотря на доказанную связь этих факторов с развитием ХНИЗ в мире существуют лишь единичные исследования, указывающие на возможную связь формирования полиморбидности с дисбалансом метаболических показателей [21].

Целью исследования явилось изучить зависимость частоты встречаемости и величины показателей некоторых гемодинамических и метаболических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний от степени транссистемной полиморбидности у больных клиники общетерапевтического профиля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились истории болезни пациентов, проходивших обследование и лечение на базе клиники НИИ экспериментальной и клинической медицины (г. Новосибирск) за период с 2003 по 2013 г. Клиническая выборка включала в себя 5013 человек, из них 2498 мужчин, 2515 женщин. Возрастной диапазон включенных в исследование больных был от 16 до 92 лет. Средний возраст у мужчин составлял $50,2 \pm 0,2$ года, у женщин – $49,8 \pm 0,2$ года. Все включенные в обследование лица дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения

научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003.

Верификация диагноза у обследованных лиц осуществлялась в условиях стационара с использованием современных методов клинической, функциональной и лабораторной диагностики. При исследовании учитывались все выявленные диагнозы в виде нозологических форм и классов Международной классификации болезней (МКБ-10). Трансистемная полиморбидность (ТП) оценивалась по числу имеющихся классов МКБ-10 у одного больного. Для анализа полученных результатов всех обследованных лиц разделили на группы в зависимости от степени ТП: в первую группу вошли пациенты с низкой степенью полиморбидности (1–2 пораженные системы) – 810 человек, из них 461 мужчина, 349 женщин; во вторую группу – пациенты со средней степенью полиморбидности (3–4 пораженные системы) – 2660 человек, из них 1396 мужчин, 1264 женщины; в третью группу – пациенты с высокой степенью полиморбидности (5 и более пораженных систем) – 1543 человека, из них 641 мужчина, 902 женщины.

Проводили стандартизированное трехкратное измерение артериального давления (АД) (по методу Короткова), измерение роста и массы тела с расчетом индивидуального индекса массы тела (при величине индекса массы тела ≥ 30 кг/м² учитывали наличие ожирения). Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), мочевой кислоты определяли в сыворотке крови, взятой в утреннее время натощак, на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» Thermo Clinical LabSystems (Финляндия). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{триглицериды})/2,2$, индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$ (норма 3–3,5). Гипергликемию (ГГ) определяли при повышении содержания глюкозы в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л, гиперхолестеринемию (ГХ) – при увеличении концентрации ОХС в сыворотке крови более 5 ммоль/л, гиперлипопротеинемию низкой плотности (гиперЛПНП) – при повышении содержания ХС ЛПНП в сыворотке крови более 3 ммоль/л, гипертриглицеридемию (ГТГ) – при увеличении концентрации ТГ в сыворотке крови более 1,7 ммоль/л, гиперурикемию – при повышении содержания мочевой кислоты в сыворотке крови у женщин более 360 мкмоль/л, у

мужчин более 420 мкмоль/л. Гиполиппротеинемию высокой плотности (гипоЛПВП) определяли при понижении содержания ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л [5].

Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ошибки среднего ($M \pm SE$) и частоты встречаемости признака (n (%)). Для сравнительного анализа различий между величинами показателей в группах применяли критерий Ньюмена–Кеулса. Для сравнительного анализа различий между частотой встречаемости признаков в группах использовали z-критерий с поправкой Бонферрони. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена сравнительная оценка величин показателей, определяющих факторы риска ХНИЗ и частоту их встречаемости, в выделенных груп-

пах пациентов, отдельно среди мужчин и среди женщин, с разной степенью транссистемной полиморбидности.

При сравнении величин показателей, определяющих факторы риска в группах лиц с низкой и средней степенью ТП, среди мужчин выявлено статистически значимое повышение систолического, диастолического АД, индекса массы тела, концентрации глюкозы, индекса атерогенности, содержания мочевой кислоты в группе больных со средней степенью полиморбидности по сравнению с группой больных с низкой степенью полиморбидности (табл. 1); среди женщин аналогичное сравнение показало статистически значимое повышение величин систолического и диастолического АД, концентрации глюкозы, триглицеридов (на 16,5 %), мочевой кислоты в сыворотке крови и снижение содержания ХС ЛПВП.

При сравнении групп больных со средней и высокой степенью ТП среди мужчин выявлено

Таблица 1

Значения показателей, определяющих факторы риска, в группах больных с разным уровнем индекса транссистемной полиморбидности

Показатель	Пол	1–2 пораженные системы	3–4 пораженных системы	5 и более пораженных систем
Систолическое АД, мм рт. ст.	Мужской	136,3 ± 0,9	140,7 ± 0,6 ^{##}	143,1 ± 0,8 ^{##,^}
	Женский	129,4 ± 1,1 ^{**}	135,8 ± 0,6 ^{**##}	137,7 ± 0,7 ^{**##}
Диастолическое АД, мм рт. ст.	Мужской	87,4 ± 0,6	90,4 ± 0,4 ^{##}	91,9 ± 0,5 ^{##}
	Женский	83,1 ± 0,7 ^{**}	86,9 ± 0,4 ^{**##}	87,6 ± 0,4 ^{**##}
Масса тела, кг	Мужской	84,1 ± 0,7	90,3 ± 0,5 ^{##}	94,8 ± 0,8 ^{##,^^}
	Женский	72,7 ± 0,9	76,9 ± 0,5	81,5 ± 0,6 ^{**##,^^}
Рост, см	Мужской	174,6 ± 0,5	175,0 ± 0,2	175,0 ± 0,3
	Женский	162,1 ± 0,3 ^{**}	161,6 ± 0,3 ^{**}	161,3 ± 0,3 ^{**}
Индекс массы тела, кг/м ²	Мужской	27,42 ± 0,20	29,37 ± 0,15 ^{##}	30,88 ± 0,23 ^{##,^^}
	Женский	27,64 ± 0,32	40,23 ± 8,66	31,34 ± 0,27
Содержание глюкозы, ммоль/л	Мужской	4,73 ± 0,04	4,94 ± 0,03 [#]	5,44 ± 0,07 ^{##,^^}
	Женский	4,54 ± 0,04 [*]	4,85 ± 0,04 ^{##}	5,10 ± 0,05 ^{**##,^}
Содержание триглицеридов, ммоль/л	Мужской	1,89 ± 0,17	1,98 ± 0,04	2,19 ± 0,06 [#]
	Женский	1,39 ± 0,05 [*]	1,62 ± 0,04 ^{**#}	1,68 ± 0,03 ^{**##}
Содержание ОХС, ммоль/л	Мужской	5,71 ± 0,06	5,84 ± 0,03	5,76 ± 0,05
	Женский	5,80 ± 0,06	5,92 ± 0,04	5,94 ± 0,04 [*]
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	Мужской	1,23 ± 0,02	1,20 ± 0,01	1,14 ± 0,01 ^{##,^}
	Женский	1,48 ± 0,02 ^{**}	1,40 ± 0,01 ^{**#}	1,40 ± 0,01 ^{**#}
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	Мужской	3,62 ± 0,09	3,74 ± 0,03	3,62 ± 0,04
	Женский	3,70 ± 0,06	3,79 ± 0,03	3,78 ± 0,04 [*]
Индекс атерогенности, у.е.	Мужской	4,00 ± 0,08	4,24 ± 0,06 [#]	4,40 ± 0,07 [#]
	Женский	3,33 ± 0,17 ^{**}	3,56 ± 0,06 ^{**}	3,69 ± 0,15 [*]
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	Мужской	355,2 ± 4,2	372,1 ± 2,7 [#]	380,3 ± 3,8 ^{##}
	Женский	266,0 ± 4,2 ^{**}	279,6 ± 2,4 ^{**#}	288,4 ± 2,9 ^{**##}

Примечание. Здесь и в табл. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей мужчин (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,0001$), пациентов соответствующего пола с низкой степенью полиморбидности (# – $p < 0,05$, ## – $p < 0,0001$), пациентов соответствующего пола со средней степенью полиморбидности (^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,0001$).

статистически значимое повышение величин систолического и диастолического АД, индекса массы тела, концентрации глюкозы (на 10 %) в сыворотке крови, снижение концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови в группе мужчин с высокой степенью полиморбидности в сравнении с группой мужчин со средней степенью полиморбидности; для женщин при таком сравнении обнаружено статистически значимое повышение концентрации глюкозы и триглицеридов в сыворотке крови.

Далее проведено сравнение групп больных с низкой и высокой степенью транссистемной полиморбидности. Среди мужчин в группе с высокой степенью ТП, в сравнении с группой с низкой степенью ТП, отмечено статистически значимое повышение систолического и диастолического АД, индекса массы тела (на 12,6 %), концентрации глюкозы в сыворотке крови (на 15 %), а также снижение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови, среди женщин – статистически значимое увеличение систолического и диастолического АД, концентрации глюкозы (на 12,2 %), триглицеридов (на 20,8 %), мочевой кислоты в сыворотке крови.

Таким образом, как среди мужчин, так и среди женщин с повышением индекса ТП выявлен рост величин показателей, определяющих выделенные модифицируемые факторы риска ХНИЗ: артериального давления, концентрации глюкозы,

ХС ЛПНП, мочевой кислоты в сыворотке крови. Среди мужчин с повышением индекса ТП отмечен наиболее выраженный рост концентрации глюкозы в сыворотке крови и индекса массы тела, среди женщин – содержания триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови.

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые корреляционные связи между величиной ТП и показателями, определяющими данные факторы риска, как среди мужчин, так и среди женщин. Наибольшие величины взаимосвязи были выявлены между величиной ТП и индексом массы тела ($r = 0,23$, $p = 0,00000$ – у мужчин и у женщин), ТП и концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r = 0,17$, $p = 0,00000$ – у мужчин и $r = 0,19$, $p = 0,00000$ – у женщин), ТП и концентрацией триглицеридов в сыворотке крови ($r = 0,14$, $p = 0,00000$ – у мужчин и $r = 0,13$, $p = 0,00000$ – у женщин).

Частота встречаемости факторов риска ХНИЗ в группах больных с разной степенью ТП, отдельно у мужчин и у женщин, представлена в табл. 2.

Исходно среди пациентов с низкой степенью полиморбидности частота встречаемости факторов риска варьировала среди мужчин от 9,9 до 77,4 %, среди женщин – от 4,9 до 76,4 % (см. табл. 2). При этом преобладающими факторами риска как у мужчин, так и у женщин с низкой степенью ТП были нарушения липидного обмена

Таблица 2

Частота встречаемости факторов риска ХНИЗ в группах больных с разным уровнем индекса транссистемной полиморбидности

Фактор риска	Пол	1–2 пораженные системы (%)	3–4 пораженных системы (%)	5 и более пораженных систем (%)
АГ	Мужской	233 (50,5)	902 ^{##} (64,6)	467 ^{##,^} (72,9)
	Женский	126 ^{**} (36,1)	678 ^{**##} (53,6)	521 ^{**##,^} (57,8)
Ожирение	Мужской	107* (23,2)	563 ^{##} (40,3)	349 ^{##,^^} (54,4)
	Женский	104 (29,8)	537 ^{**##} (42,5)	503 ^{##,^^} (55,8)
Гипергликемия	Мужской	45 (9,9)	222 [#] (16,0)	173 ^{##,^^} (27,4)
	Женский	18* (5,3)	163 ^{*.#} (13,0)	165 ^{**##,^} (18,5)
ГТГ	Мужской	168 (36,4)	616 [#] (44,2)	346 ^{##,^^} (54,1)
	Женский	82 ^{**} (23,5)	412 ^{**.#} (32,6)	338 ^{**##} (37,5)
ГХ	Мужской	317 (68,8)	1030 (73,8)	456 (71,1)
	Женский	259 (74,2)	944 (74,7)	702* (77,8)
ГиперЛПНП	Мужской	335 (72,7)	1068 (76,7)	470 (73,4)
	Женский	265 (76,4)	953 (75,8)	678 (75,4)
ГипоЛПВП	Мужской	71 (15,4)	232 (16,7)	141 ^{#,^} (22,0)
	Женский	17 ^{**} (4,9)	69 ^{**} (5,5)	65 ^{**} (7,2)
Повышение ИА	Мужской	357 (77,4)	1165 [#] (83,5)	557 ^{##} (86,9)
	Женский	209 ^{**} (59,9)	889 ^{**##} (70,3)	650 ^{**##} (72,1)
Гиперурикемия	Мужской	93 (20,2)	377 [#] (27,0)	204 ^{##} (31,8)
	Женский	41* (11,7)	229 ^{**.#} (18,1)	191 ^{**} (21,2)

на в виде ГХ (68,8 и 74,2 % соответственно) и гиперЛПНП (72,7 и 76,4 % соответственно). Частота встречаемости большинства изученных факторов риска ХНИЗ (кроме ожирения) была выше среди мужчин, чем среди женщин: артериальной гипертензии (АГ) – на 14,4 %, гипергликемии – на 4,4 %, гипертриглицеридемии – на 12,9 %, гипоЛПВП – на 10,5 %, гиперурикемии – на 8,5 %, повышения индекса атерогенности – на 17,5 %. Частота встречаемости ожирения среди пациентов с низкой степенью ТП была выше на 6,6 % у женщин, чем у мужчин.

Среди мужчин в группе лиц с высокой степенью ТП относительно группы лиц с низкой степенью ТП отмечено статистически значимое увеличение частоты встречаемости следующих факторов риска: артериальной гипертензии (в 1,4 раза), ожирения (в 2,3 раза), гипергликемии (в 2,8 раза), гипертриглицеридемии (в 1,5 раза), гипоЛПВП (в 1,4 раза), повышения индекса атерогенности (в 1,1 раза), гиперурикемии (в 1,6 раза); среди женщин – артериальной гипертензии (в 1,6 раза), ожирения (в 1,9 раза), гипергликемии (в 3,5 раза), гипертриглицеридемии (в 1,6 раза), повышения индекса атерогенности (в 1,2 раза).

Таким образом, как среди мужчин, так и среди женщин с ростом степени ТП отмечено повышение частоты встречаемости основных факторов риска ХНИЗ: артериальной гипертензии, ожирения, гипергликемии, гипертриглицеридемии, повышения индекса атерогенности. Среди мужчин с ростом ТП более выражено увеличивалась частота встречаемости гипергликемии и ожирения, а среди женщин – частота встречаемости гипергликемии.

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые корреляционные связи между величиной ТП и показателями частоты встречаемости данных факторов риска как среди мужчин, так и среди женщин. Наибольшие величины взаимосвязи были выявлены между показателем ТП и частотой встречаемости ожирения ($r = 0,22$, $p = 0,0000$ – у мужчин и $0,20$, $p = 0,0000$ – у женщин), ТП и частотой встречаемости гипергликемии ($r = 0,16$, $p = 0,00000$ – у мужчин и $r = 0,13$, $p = 0,00000$ – у женщин), ТП и артериальной гипертензией ($r = 0,15$, $p = 0,00000$ – у мужчин и $r = 0,12$, $p = 0,00000$ – у женщин).

При обсуждении полученных результатов необходимо отметить, что исходно у больных с полиморбидной патологией отмечена высокая частота встречаемости основных рисков ХНИЗ: артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии. В сово-

купности эти факторы могут рассматриваться в качестве компонентов метаболического синдрома, который определяется как комплекс обменных, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [1]. Известно, что метаболический синдром значительно повышает риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, диабета [17]. Появляются данные о возможном влиянии метаболического синдрома на развитие заболеваний и других органов и систем организма, в частности органов пищеварения [6, 7].

Полученные в настоящем исследовании данные о повышении частоты встречаемости компонентов метаболического синдрома с ростом ТП позволяют предположить его значимую роль в развитии множественной сочетанной патологии. При этом и среди мужчин, и среди женщин уже при низкой степени ТП отмечена высокая частота встречаемости нарушений липидного обмена в виде ГХ, гиперЛПНП, а с ростом полиморбидности выявлено повышение частоты встречаемости ожирения, артериальной гипертензии, нарушений как липидного, так и углеводного (гипергликемии) и пуринового (гиперурикемии) метаболизма.

Полученные нами результаты, с учетом данных литературы, позволяют представить основные этапы патогенеза ТП, связанные с гемодинамическими и метаболическими нарушениями, следующим образом. На начальном этапе формирования полиморбидной патологии связующими патогенетическими звеньями сочетанных заболеваний могут служить нарушения липидного обмена в виде дислипидемии, лежащие в основе развития атеросклероза. Атеросклероз сопровождается эндотелиальной дисфункцией, нарушением реологии крови, стенозированием сосудов [14], что, в свою очередь, приводит к прогрессированию артериальной гипертензии, многочисленным микроциркуляторным нарушениям, ишемии и нарушениям функции внутренних органов.

На более поздних этапах формирования ТП прогрессируют нарушения липидного, а также углеводного и пуринового обменов, клинически проявляясь в виде гипергликемии и гиперурикемии. Гипергликемия способствует еще большему повреждению стенок сосудов, развитию окислительного стресса [10], артериальная гипертензия и микроциркуляторные нарушения прогрессируют, в патологический процесс вовлекается все больше органов и систем. При этом связующим патогенетическим звеном в нарушении углеводного, липидного и пуринового обменов может быть прогрессирующее развитие висцерального

ожирения. Из литературных данных известно, что именно висцеральный тип ожирения оказывает наибольшее влияние на развитие метаболических, сосудистых и регуляторных расстройств [3, 15, 16]. Ключевая роль в нарушении липидного и углеводного обменов при наличии ожирения отводится нарушениям функции печени, которая одновременно является органом-мишенью при развитии атеросклероза и метаболического синдрома [8, 14]. Нарушения функции печени приводят к усугублению метаболических изменений на клеточно-молекулярном уровне, замыкая порочный круг множественной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на значение некоторых из основных гемодинамических и метаболических факторов риска ХНИЗ (артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперурикемии) в формировании транссистемной полиморбидности и нацеливают на дифференцированную персонализированную профилактику и лечение пациентов с полиморбидной патологией с обязательным выявлением и коррекцией данных модифицируемых факторов риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. и др. Полиморбидность в гериатрии // *Практ. онкология*. 2015. 16. (3). 83–89.
2. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск, 2014.
3. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2004. (1). 10–13.
4. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 576 с.
5. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // *Рос. кардиол. журн.* 2012. (4, Прил. 2). 1–84.
6. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // *Рус. мед. журн.* 2005. (26). 1706–1712.
7. Ефремов Л.И., Комисаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2014. (6). 4–7.
8. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. (4). 24–27.
9. Лазебник Л.Б. Полиморбидность и старение // *Новости мед. и фармации*. 2007. (1). 205.
10. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Сах. диабет*. 2010. (10). 80–82.
11. Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поспелова Т.И. и др. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней // *Бюл. СО РАМН*. 2014. 34. (2). 44–49.
12. Николаев Ю.А., Севостьянова Е.В., Митрофанов И.М. и др. Особенности полиморбидности у пациентов терапевтической клиники кардиологического и гастроэнтерологического профиля // *Терапевт. арх.* 2016. (1). 40–45.
13. Оганов Р.Г., Комаров Ю.М., Масленникова Г.С. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации // *Профилактик. медицина*. 2009. (2). 3–8.
14. Ойроткинова О.Ш., Дедов Е.И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания // *Арх. внутр. медицины*. 2011. (10). 67–73.
15. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г., Карапетян А.Р. и др. Возрастная зависимость ассоциации метаболического синдрома с типами ожирения у женщин // *Успехи геронтологии*. 2012. 25. (4). 617–622.
16. Селятицкая В.Г., Пинхасов Б.Б., Карапетян А.Р., Кузьминова О.И. Адипокины и риск развития метаболических нарушений при разных типах ожирения у женщин // *Терапевт. арх.* 2015. 87. (10). 80–84.
17. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2007. 4. (1). 32–38.
18. Ferretti F. Unhealthy behaviours: An international comparison // *PLoS One*. 2015. 10. (10). 1–14.
19. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care // *Qual. Life Res.* 2006. 15. (1). 83–91.
20. Schäfer I., Hansen H., Schön G. et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study // *BMC Health Serv. Res.* 2012. 12. 89.
21. Schöttker B., Saum K.U., Jansen E.H. et al. Associations of metabolic, inflammatory and oxidative stress markers with total morbidity and multi-morbidity in a large cohort of older German adults // *Age Ageing*. 2016. 45. (1). 127–135.
22. World Health Organization. Noncommunicable Diseases Country Profiles 2011. Geneva: WHO Press, 2011.
23. Zygmuntowicz M., Owczarek A., Elibol A., Chudek J. Comorbidities and the quality of life in hypertensive patients // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2012. 122. (7-8). 333–340.

SIGNIFICANCE OF SOME MODIFIABLE RISK FACTORS FOR CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES ON THE FORMATION OF TRANS-SYSTEMATIC POLYMORBIDITY

Evgeniya Viktorovna SEVOSTYANOVA¹, Yuriy Alekseevich NIKOLAEV^{1,2}, Igor' Mikhaylovich MITROFANOV^{1,2}, Vladimir Yakovlevich POLYAKOV¹, Nina Anatol'evna DOLGOVA^{1,3}, Margarita Mailovna GEVORGYAN¹

¹ *Research Institute of Experimental and Clinical Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

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

³ *Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

Purpose – to study the dependence of the frequency of occurrence and the values of indicators of basic risk factors for chronic non-communicable diseases on the degree of trans-systematic polymorbidity in patients of general therapeutic clinics. **Material and methods.** The analysis of 5013 medical records (2498 men, 2515 women) investigated and treated in the clinic of Research Institute of Experimental and Clinical Medicine (Novosibirsk) for the period from 2003 to 2013 was carried out. Trans-systematic polymorbidity was evaluated by the number of classes in a person in accordance with the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). The following risk factors were assessed according to clinical and laboratory tests: high blood pressure, obesity, increased concentration of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, uric acid, decreased concentration of high density lipoprotein cholesterol in the blood. **Results and discussion.** Both among men and women with increasing index of trans-systematic polymorbidity there was identified growth of the indicators that determine the main non-communicable risk factors: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, obesity, glucose, low density lipoprotein cholesterol, uric acid in the blood. The correlation analysis revealed a statistically significant direct correlation between the index of trans-systematic polymorbidity and parameters determining these risk factors. Thus there was established the influence of some of the basic hemodynamic and metabolic risk factors for chronic non-communicable diseases in the formation of trans-systematic polymorbidity. The findings indicate to the need for differentiated prevention and treatment of patients with polymorbidity with mandatory identification and correction of modifiable risk factors for chronic non-communicable diseases.

Key words: risk factors, chronic non-communicable diseases, polymorbidity.

Sevostyanova E.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory for somatic diseases pathogenesis, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Nikolaev Yu.A. – doctor of medical sciences, deputy director on medical and scientific work, head of laboratory for somatic diseases pathogenesis, chief researcher, e-mail: nicol@soramn.ru

Mitrofanov I.M. – doctor of medical sciences, leading researcher of the laboratory for pathogenesis and somatic diseases, e-mail: mim@mail.ru

Polyakov V.Ya. – doctor of medical sciences, senior researcher of laboratory for somatic diseases pathogenesis, e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Dolgova N.A. – chief physician, e-mail: novdolgova@yandex.ru

Gevorgyan M.M. – candidate of biological sciences, head of the clinical and biochemical laboratory, e-mail: gevorgyanmm@ngs.ru

РАЗЛИЧИЯ В ИЗМЕНЕНИЯХ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ И ГАЗООБМЕНА ПРИ СЛАБОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ РЕЗИСТИВНОЙ НАГРУЗКЕ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Олег Витальевич ГРИШИН^{1,2}, Дмитрий Юрьевич УРЮМЦЕВ¹,
Валентина Владимировна ГУЛЬТЯЕВА¹, Маргарита Ивановна ЗИНЧЕНКО¹

¹ НИИ физиологии и фундаментальной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Цель исследования – оценить различия в изменениях легочной вентиляции и газообмена при дыхании со слабым дополнительным сопротивлением (ДС) в норме и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Исследование проведено на 14 здоровых добровольцах и 11 больных ХОБЛ. Газообмен измеряли 7 мин без ДС и 7 мин с ДС 0,4 см вод. ст. · л⁻¹ · с. У пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми при ДС снижение скорости потребления кислорода (–14 и –8 % соответственно, $p < 0,009$) и выделения углекислого газа (–16 и –10 % соответственно, $p < 0,020$) были достоверно больше. Дыхательный объем увеличился на 13 % только у здоровых лиц. Обнаруженные различия в изменениях легочного газообмена при ДС можно использовать для усовершенствования ранней диагностики ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, дополнительное респираторное сопротивление, легочный газообмен.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как «заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов» [1]. В настоящее время ХОБЛ зачастую диагностируется только на поздних стадиях [5]. Респираторные симптомы могут не ощущаться или недооцениваться пациентом, который рассматривает свое состояние как физиологические последствия старения или привычки курить [13, 14]. В результате этого более 80 % лиц, страдающих обструктивными нарушениями дыхательных путей, никогда не ставился диагноз ХОБЛ по спирометрическим критериям GOLD (Глобальная инициатива по хронической

обструктивной болезни легких), и даже среди лиц с постоянными тяжелыми обструктивными нарушениями легочной вентиляции менее половины (46 %) имеют такой диагноз [15].

Для постановки диагноза ХОБЛ требуется проведение спирометрического обследования. Наличие ХОБЛ подтверждается в том случае, если при спирометрии индекс Тиффно (отношение объема форсированного выдоха за одну секунду к форсированной жизненной емкости легких ОФВ1/ФЖЕЛ) после приема бронхолитика составляет менее 0,70. Симптомы ХОБЛ включают одышку, хронический кашель, продукцию мокроты [1]. Американское торакальное общество дает следующее определение одышки: «субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, выражающееся в определенных качественных ощущениях, различных по интенсивности» [12],

Гришин О.В. – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: ovgrishin@physiol.ru

Урюмцев Д.Ю. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: piud@physiol.ru

Гультяева В.В. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: gultyayevavv@physiol.ru

Зинченко М.И. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма,
e-mail: miz@physiol.ru

но для пациентов с ХОБЛ характерно измененное восприятие сопротивления дыхательных путей вследствие их обструкции [4, 7]. Вместе с тем роль спирометрии в качестве скрининга в общей популяции противоречива [1].

По нашему мнению, необходим поиск новых объективных методов ранней диагностики ХОБЛ в области регуляторных механизмов сопротивления дыхательных путей и механизмов ощущения одышки. Ранее нами показано, что 7-минутное дыхание со слабым дополнительным сопротивлением (ДС) у здоровых лиц приводит к снижению потребления кислорода (PO_2) и выделения углекислого газа (BCO_2) на 8–10 % [2]. Сопротивление, создаваемое дыханию, при этом не вызывает ощущения респираторного дискомфорта. Мы предполагаем, что у пациентов с ХОБЛ и у здоровых добровольцев ответ на ДС может отличаться.

Цель данного исследования – изучить различия в изменениях легочной вентиляции и газообмена при дыхании со слабым ДС в норме и при ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 11 пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести (6 женщин, 5 мужчин) вне обострения и 14 здоровых добровольцев (8 женщин, 6 мужчин). Всеми участниками было подписано информированное согласие.

Сначала проводили измерение антропометрических показателей, включая определение процента жировой ткани, затем – спирометрическое исследование. После 15-минутного отдыха обследуемые дышали в течение 7 мин через загубник без ДС для определения базовых параметров газообмена. Далее следовал 10-минутный отдых, после которого обследуемые в течение 7 мин дышали с ДС дыханию. В анализ включались последние 5 мин записи, поскольку первые 2 мин обследуемые адаптировались к условиям исследования. Спирография и исследование газообмена проводились в положении сидя с использованием носового зажима и загубника.

Для определения процента жировой ткани в организме использовали прибор «Omron BF-306» (Omron Healthcare Co, Япония). Легочную функцию исследовали с помощью спирографа «CareFusion IOS System» (Германия). Полученные показатели сравнивали с должными значениями, рекомендованными Европейским обществом угля и стали (ECCS), принимавшимися за 100 %.

Измерения параметров легочного газообмена за каждый дыхательный цикл были выполнены с помощью спирометаболического комплекса

«Ultima PFX» (США). Исследование с ДС проводили с использованием клапанной системы «Intersurgical» (Великобритания), создающей ДС дыханию 0,4 см вод. ст. $\cdot l^{-1} \cdot c$. ДС воздушному потоку измерялось при потоке воздуха 1 л/с. Для анализа изменений вентиляции и газообмена записывали дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), частоту дыхания (ЧД), PO_2 , BCO_2 , концентрацию O_2 и CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха (соответственно $FetO_2$ и $FetCO_2$). Дыхательный коэффициент (ДК) подсчитывали как отношение BCO_2 к PO_2 . Одновременно с этим проводили измерение насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с использованием пульсоксиметра «N-200, Nellcor» (США).

При статистическом анализе для парных сравнений использовали тест Вилкоксона (сравнивались результаты эксперимента с ДС с результатами эксперимента без ДС) и U-тест Манна–Уитни для сравнения данных в двух экспериментальных группах. Значения с $p < 0,05$ принимались как статистически значимые. Результаты представлены в виде медианы (Me) и верхних и нижних квартилей (Q_1 – Q_3).

Исследование одобрено Этическим комитетом НИИ физиологии и фундаментальной медицины и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, без риска для здоровья обследуемых.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы не различались по росту и тощей массе тела. Возраст, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с ХОБЛ были достоверно больше, чем у здоровых обследуемых. Значения спирометрических параметров у пациентов с ХОБЛ, напротив, были ниже, чем у здоровых добровольцев, за исключением жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких и пиковой объемной скорости выдыхаемого воздуха в процентах от должных величин (табл. 1).

Анализ легочного газообмена при исследовании без ДС дыханию показал, что у пациентов с ХОБЛ частота дыхания была выше, а SpO_2 значительно ниже, чем у здоровых людей (табл. 2). PO_2 и BCO_2 , рассчитанные на тощую массу тела, ДО, ДК и ЧСС достоверно не различались между группами. Это позволило проводить сопоставление параметров легочного газообмена между группами.

При дыхании с ДС у пациентов с ХОБЛ PO_2 и BCO_2 снизились, а ДО, ЧД, ДК, МОД и SpO_2 не изменились. У здоровых добровольцев наблю-

Таблица 1

Антропометрические и спирометрические параметры, Me (Q_1 ; Q_3)

Показатель	Больные ХОБЛ (n = 11)	Здоровые добровольцы (n = 14)	p
Возраст, лет	58,0 (52,0; 61,0)	35,5 (26,0; 42,0)	0,000
Рост, м	1,62 (1,60; 1,75)	1,70 (1,61; 1,78)	НД
Масса тела, кг	83,0 (75,0; 87,0)	62,5 (56,0; 73,0)	0,016
ИМТ, кг/м ²	27,4 (26,6; 32,8)	21,6 (20,0; 26,0)	0,005
Тощая масса тела, кг	53,2 (45,0; 64,7)	44,4 (40,8; 63,3)	НД
ЖЕЛ			
л	3,01 (2,85; 4,73)	4,29 (3,61; 5,38)	НД
% от должного	110 (92; 113)	109 (98; 117)	НД
Резервный объем выдоха			
л	0,58 (0,38; 1,13)	1,59 (1,16; 1,76)	0,003
% от должного	88 (42; 112)	117 (109; 129)	0,009
ФЖЕЛ			
л	2,85 (2,65; 4,04)	4,25 (3,53; 5,03)	0,030
% от должного	96 (91; 111)	107 (97; 119)	НД
ОФВ ₁			
л	1,84 (1,72; 2,98)	3,44 (3,03; 3,90)	0,005
% от должного	86 (61; 95)	100 (86; 119)	0,027
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,62 (0,60; 0,69)	0,77 (0,72; 0,80)	0,000
ПОС _{выд}			
л/с	5,28 (3,83; 6,41)	6,19 (5,54; 9,91)	НД
% от должного	69 (60; 96)	86 (77; 104)	НД
МОС ₂₅			
л/с	3,28 (2,36; 5,28)	5,63 (4,40; 6,81)	0,008
% от должного	60 (44; 73)	87 (68; 97)	0,007
МОС ₅₀			
л/с	1,40 (0,98; 1,98)	3,21 (2,87; 4,74)	0,000
% от должного	40 (29; 49)	75 (56; 87)	0,001
МОС ₇₅			
л/с	0,51 (0,19; 0,56)	1,33 (0,93; 2,10)	0,000
% от должного	32 (18; 36)	64 (41; 96)	0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 НД – недостоверно, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за одну секунду, ПОС_{выд} – пиковая объемная скорость выдоха, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 или 75 % ЖЕЛ соответственно, p – статистическая значимость различий (U-тест Манна–Уитни).

дались такие же по направлению изменения, за исключением ДО. При сравнении изменений параметров газообмена при слабом сопротивлении дыханию, выраженных в процентах к исходному, выявлено, что ПО₂ и ВСО₂ снизились достоверно сильнее у пациентов с ХОБЛ (табл. 3). При этом у больных не обнаружено увеличения ДО.

Уровень газообмена в легких в покое отражает состояние основного обмена, это относительно стабильный показатель для конкретного человека в определенных условиях [3]. Полученные данные показывают, что слабое ДС дыханию у пациентов с ХОБЛ приводит к более выраженному

снижению ПО₂ и ВСО₂ по сравнению со здоровыми добровольцами. У последних газообмен снижается на 8–10 % наряду с перестройкой дыхательного цикла, в то время как у пациентов с ХОБЛ – на 14–16 % без изменения дыхательного цикла. Несмотря на большое количество исследований, посвященных влиянию ДС дыханию на организм человека, нам не удалось найти работ, анализирующих влияние слабого ДС менее чем 1 см вод. ст. · л⁻¹ · с на легочной газообмен в покое. Согласно закону Вебера–Фехнера, порог ощущения стимула зависит от исходного сопротивления дыхательного аппарата и воздухоносных путей

Таблица 2

Газообмен в легких и гемодинамические параметры

Показатель		Больные ХОБЛ ($n = 11$)		Здоровые добровольцы ($n = 14$)		$p^{\#}$
		Me ($Q_1; Q_3$)	p^*	Me ($Q_1; Q_3$)	p^*	
ПО ₂ , мл/ (мин × кг тощей массы тела)	Без ДС	4,94 (4,27; 5,03)	0,003	4,62 (3,99; 5,06)	0,001	НД
	ДС	3,94 (3,64; 4,32)		4,12 (3,69; 4,34)		НД
Выделение СО ₂ , мл/ (мин × кг тощей массы тела)	Без ДС	4,29 (3,70; 4,84)	0,003	4,00 (3,57; 4,56)	0,001	НД
	ДС	3,45 (3,21; 4,01)		3,58 (3,16; 3,80)		НД
ДО, мл	Без ДС	682 (488; 730)	НД	554 (503; 746)	0,008	НД
	ДС	617 (430; 749)		639 (553; 722)		НД
ДК	Без ДС	0,90 (0,85; 0,93)	НД	0,89 (0,82; 0,93)	НД	НД
	ДС	0,90 (0,84; 0,91)		0,88 (0,82; 0,93)		НД
МОД, л/мин	Без ДС	8,00 (7,30; 10,9)	НД	7,50 (6,40; 8,50)	НД	НД
	ДС	8,70 (7,80; 9,50)		7,15 (6,80; 8,50)		0,048
ЧД, дых/мин	Без ДС	15,0 (12,0; 16,0)	НД	12 (12; 14)	НД	0,047
	ДС	14,0 (13,0; 18,0)		12 (11; 13)		0,001
SpO ₂ , %	Без ДС	97 (96; 98)	НД	98 (97; 98)	НД	0,034
	ДС	97 (96; 98)		98 (97; 98)		0,009
ЧСС, уд/мин	Без ДС	77 (65; 83)	НД	75 (70; 84)	НД	НД
	ДС	77 (62; 85)		74 (70; 80)		НД

Примечание. p^* – статистическая значимость различий показателя при исследовании с ДС по сравнению с исследованием без ДС (тест парных сравнений Вилкоксона); $p^{\#}$ – статистическая значимость различий показателя больных по сравнению со здоровыми (U-тест Манна–Уитни).

Таблица 3

Изменения параметров газообмена при ДС в процентах к исходному, Me ($Q_1; Q_3$)

Показатель, %	Больные ХОБЛ ($n = 11$)	Здоровые добровольцы ($n = 14$)	p
Δ ПО ₂ /ПО ₂	-14 (-18; -12)	-8 (-13; -5)	0,009
Δ ВСО ₂ /ВСО ₂	-16 (-24; -12)	-10 (-14; -4)	0,020
Δ ДО/ДО	1 (-11; 3)	13 (9; 19)	0,000

человека [6, 16]. Повышенное сопротивление дыханию начинает ощущаться при величинах более чем 0,6 см вод. ст. · л⁻¹ · с [6, 16]. Детекция ДС связана также с паттерном дыхания [17]. Вместе с тем известно, что реакция на резистивное сопротивление при физических нагрузках проявляется в изменениях дыхательного паттерна и потребления кислорода, различных по величине и направленности в зависимости от степени резистивной, физической нагрузки и возраста испытуемых [10]. Известно также, что при инспираторном сопротивлении дыханию увеличение потребления кислорода оказывается в линейной зависимости от величины респираторной нагрузки, даже если она является настолько слабой, что не приводит к утомлению дыхательных мышц [9]. Очевидно, что любое сопротивление, даже малое, требует

увеличения энергетических затрат на дополнительную работу дыхательных мышц.

В нашем исследовании, напротив, в обеих группах обследуемых наблюдалось снижение ПО₂ и ВСО₂. Скорость продукции СО₂ при постоянном уровне энергообмена в тканях соответствует доставке СО₂ в легкие, а снижение скорости выведения СО₂ из легких могло бы привести к увеличению напряжения СО₂ в артериальной крови до уровня респираторного ацидоза. Такая ситуация по меньшей мере сопровождалась бы нарастающим увеличением легочной вентиляции, однако во всех случаях в нашем исследовании она оставалась на достаточно стабильном уровне. Единственным объяснением уменьшения ПО₂ и ВСО₂, по нашему мнению, может быть меньшая интенсивность газообмена в тканях, т.е.

снижение энергетического запроса. Мы полагаем, что эти же механизмы лежат в основе феномена уменьшения интенсивности обмена в условиях гипоксии и понижения температуры окружающей среды [8, 11, 12].

Несмотря на то что количество обследуемых в группах было ограничено, оно явилось достаточным для демонстрации достоверной разницы в изменениях газообмена между группами. В данном эксперименте найдено более выраженное снижение показателей газообмена у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами при слабом ДС дыханию. Этот факт дает основание для дальнейшего развития метода с использованием слабого ДС. Таким образом, изменения легочного газообмена при слабом ДС дыханию представляют собой основу для возможной разработки критериев ранней диагностики ХОБЛ. Между тем необходимы дополнительные исследования для изучения чувствительности и специфичности данного метода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / пер. с англ., ред. А.С. Белевский. М.: Российское респираторное общество, 2015. 148 с.
2. Гришин О.В., Урюмцев Д.Ю., Гришин В.Г. Изменение легочного газообмена при резистивной нагрузке, не вызывающей чувство одышки // Физиол. человека. 2014. 40. (1). 101–105.
3. Bader N., Bosy-Westphal A., Dilba B. et al. Intra- and interindividual variability of resting energy expenditure in healthy male subjects – biological and methodological variability of resting energy expenditure // Br. J. Nutr. 2005. 94. (5). 843–849.
4. Boer L.M., Asijee G.M., van Schayck O.C. et al. How do dyspnoea scales compare with measurement of functional capacity in patients with COPD and at risk of COPD? // Prim. Care Respir. J. 2012. 21. (2). 202–207.
5. Carlone S., Balbi B., Bezzi M. et al. Health and social impacts of COPD and the problem of underdiagnosis // Multidiscip. Respir. Med. 2014. 9. (1). 63.
6. Davenport P.W., Chan P.Y., Zhang W. et al. Detection threshold for inspiratory resistive loads and respiratory-related evoked potentials // J. Appl. Physiol. 2007. 102. (1). 276–285.
7. Gottfried S.B., Altose M.D., Kelsen S.G. et al. The perception of changes in airflow resistance in normal subjects and patients with chronic airways obstruction // Chest. 1978. 73. (2, Suppl). 286–288.
8. Hochachka P.W. Intracellular convection, homeostasis and metabolic regulation // J. Exp. Biol. 2003. 206. (Pt. 12). 2001–2009.
9. Jones G.L., Killian K.J., Summers E. et al. Inspiratory muscle forces and endurance in maximum resistive loading // J. Appl. Physiol. 1985. 58. (5). 1608–1615.
10. Louhevaara V.A. Physiological effects associated with the use of respiratory protective devices // Scand. J. Work. Environ. Health. 1984. 10. (5). 275–281.
11. Mortola J.P. Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis // Respir. Physiol. Neurobiol. 2004. 141. (3). 345–356.
12. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. 185. (4). 435–452.
13. Petty T.L. Definitions, causes, course, and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Care Clin. N. Am. 1998. 4. (3). 345–358.
14. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective // Chest. 2000. 117. (2, Suppl). 29S–32S.
15. Shahab L., Jarvis M.J., Britton J. et al. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample // Thorax. 2006. 61. (12). 1043–1047.
16. Wiley R.L., Zechman F.W. Perception of added airflow resistance in humans // Respir. Physiol. 1966. 2. (1). 73–87.
17. Zechman F.W., Davenport P.W. Temporal differences in the detection of resistive and elastic loads to breathing // Respir. Physiol. 1978. 34. (2). 267–277.

DIFFERENCES IN THE CHANGES OF PULMONARY VENTILATION AND GAS EXCHANGE DURING LOW-LEVEL RESPIRATORY RESISTIVE LOADING IN HEALTHY SUBJECTS AND COPD PATIENTS

Oleg Vital'evich GRISHIN^{1,2}, Dmitriy Yur'evich URYUMTSEV¹,
Valentina Vladimirovna GUL'TYAEVA¹, Margarita Ivanovna ZINCHENKO¹

¹ *Research Institute of Physiology and Basic Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakov str., 4

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

The aim of the study was to evaluate differences in the changes of pulmonary ventilation and gas exchange during low-level respiratory resistive loading (RRL) in health and COPD. The study involved 14 healthy volunteers and 11 COPD patients. Pulmonary gas exchange was measured for 7 minutes without respiratory resistive load and 7 minutes with RRL 0.4 cm H₂O·l⁻¹·s. Decrease in oxygen consumption and carbon dioxide production during RRL was significantly greater in COPD patients than in healthy subjects (14 vs. 8 %, $p < 0.009$ and 16 vs. 10 %, $p < 0.020$ respectively). Tidal volume increased by 13 % in healthy subjects only. The differences in pulmonary gas exchange shifts during RRL can be used to improve early COPD diagnosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory resistive load, pulmonary gas exchange.

Grishin O.V. – doctor of medical sciences, chief researcher of laboratory of functional reserves,
e-mail: ovgrishin@physiol.ru

Uryumtsev D.Yu. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of functional reserves,
e-mail: piud@physiol.ru

Gul'tyaeva V.V. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of functional reserves,
e-mail: gulyaevavv@physiol.ru

Zinchenko M.I. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of functional reserves,
e-mail: miz@physiol.ru

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гульнара Адыевна САХИПОВА, Елена Борисовна ПАВЛИНОВА

*Сургутский государственный университет
628400, г. Сургут, просп. Ленина, 1*

*Омский государственный медицинский университет Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12*

В обзоре представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии и клинических особенностях течения бронхолегочной дисплазии, проанализированы факторы риска развития, современные критерии диагностики, клинические формы, течение. Анализ результатов опубликованных в открытой печати научных исследований, посвященных изучению бронхолегочной дисплазии у новорожденных, свидетельствует о высокой актуальности изученной проблемы и необходимости проведения ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), очень низкая масса тела (ОНМТ), перинатальный период.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [1, 7]. БЛД впервые выделена как нозологическая единица в 1967 г. доктором W.L. Northway с соавт. [14, 17, 18, 26]. В работе был представлен обзор данных рентгенологических исследований легких и патолого-анатомических заключений историй болезни 32 детей, перенесших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение 24 ч и более. Средний гестационный возраст детей соответствовал 32-й неделе гестации. На основании анализа этих данных W.L. Northway и соавт. сделали заключение о появлении нового хронического заболевания легких, развитие которого связано с ИВЛ и длительным, более 150 ч, использованием газовых смесей с 80–100 % концентрацией кислорода [26].

Общепринятым является взгляд на БЛД как на полиэтиологическое заболевание легких. В качестве главных систем организма, на которые воздействует патологический процесс, выступают дыхательная (легкие) и сердечно-сосудистая [1, 7]. Развитию БЛД способствуют многие факторы: незрелость легочной ткани, дефицит сурфактанта, воздействие кислорода в высоких концентрациях во время ИВЛ, отек легких, синдром аспирации, шунт слева направо при открытом аортальном протоке. Предрасполагающими факторами являются бактериальная пневмония, врожденные пороки сердца, внутриутробная инфекция, отек легких, внутриутробная гипоксия плода. Наибольшее значение придается незрелости легких и ИВЛ с жесткими параметрами. Сочетанное действие высокой концентрации кислорода и положительного давления на выдохе, а также баротравма при длительной механической вентиляции играют основную роль в развитии болезни. При появлении аппаратов ИВЛ, контролируемых по давлению, с началом применения сурфактанта, терапии функционирующего артериального протока, ограничения нагрузки жидкостью, осторожного использования высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси, усовершенствования методов парентерального и энтерального питания увеличилась выживаемость недоношенных детей с тяжелыми формами РДС, с экстремально низкой массой тела и произошли изменения в течении БЛД [10, 15, 17, 18].

Сахипова Г.А. – врач-пульмонолог, e-mail:ms.sakhipova@mail.ru

Павлинова Е.Б. – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, e-mail:123elena@mail.ru

Это требовало уточнения определения БЛД по рентгенологической картине заболевания и клиническим критериям.

Клинические критерии включают в себя: ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторную терапию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР) и другую; терапию кислородом более 21 % (доля кислорода во вдыхаемом воздухе $FiO_2 > 21\%$) в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость); дыхательную недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающуюся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, НСРАР) [1, 7]. Рентгенологическими критериями являются интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения.

Выделяют классическую (старую) и новую формы БЛД. В основе классической формы БЛД, описанной W.H. Northway и соавт., лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом при проведении ИВЛ, ведущее к системной воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе [27]. Морфологическое исследование при БЛД выявляет хронический бронхиолит с утолщением стенки и сужением просвета за счет перибронхиолярного склероза, гипертрофию гладкой мускулатуры мелких бронхов и бронхиол, деструкцию межальвеолярных перегородок и эмфизематозную перестройку легочной паренхимы [10, 15, 16, 31]. В связи с совершенствованием техники респираторной терапии и выхаживания, широким внедрением заместительной терапии сурфактантом увеличилась выживаемость глубоко недоношенных детей и повсеместно стали регистрироваться случаи развития БЛД у младенцев, не нуждавшихся в высоких концентрациях кислорода, длительной оксигенотерапии, ИВЛ и не имевших РДС [1, 7].

Это послужило основанием для выделения новой БЛД, в основе которой определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, нарушение роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, при этом фиброз выражен минимально. Степень дыхательных расстройств и тяжесть РДС у детей с новой БЛД меньше, либо они не имеют РДС, среднее давление в дыхательных путях и содержание кислорода во вдыхаемой смеси ниже, а рентгенографические изменения выражены минимально. У детей с новой БЛД отмечается положительный эффект на введение экзогенных сурфактантов, что проявляется в быстром улуч-

шении респираторной функции [2, 9, 10, 13–15]. Ухудшение состояния больных часто связано с присоединением вторичной инфекции, функционированием открытого артериального протока или возникновением апноэ. Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10 дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по поводу РДС, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния, часто связанного с введением сурфактанта. На течение РДС отрицательное влияние может оказать наложение госпитальной инфекции с развитием пневмонии. В отличие от детей с классической БЛД, которым требуется многодневная ИВЛ с высоким содержанием кислорода, пациенты с новой БЛД нередко в первые дни и недели жизни имеют минимальную потребность в кислороде [1, 2, 9, 10]. И только после нескольких дней или недель у этих детей начинается прогрессирующее ухудшение функции легких, которая характеризуется увеличением потребности в вентиляции и кислороде и признаков текущей дыхательной недостаточности. Следовательно, особенностью клинической картины новой БЛД также является позднее, отсроченное развитие кислородозависимости. Длительная кислородозависимость у таких пациентов часто обусловлена функционирующим открытым артериальным протоком или инфекцией.

Специфических клинических проявлений БЛД нет. Начальные проявления заболевания тесно связаны с клинической картиной РДС. При неосложненном РДС на 3–4-е сутки жизни обычно наступает улучшение. Первым признаком возможного формирования БЛД является затяжное течение РДС [8–10, 15]. Клиническая картина БЛД представлена симптоматикой хронической дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных детей, зависимых от высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и ИВЛ в течение более или менее продолжительного времени. Стойкая дыхательная недостаточность развивается после первичного улучшения состояния на фоне ИВЛ. При легком течении наблюдается невозможность снижения концентрации кислорода и смягчения параметров ИВЛ в течение 1–2 недель, удлинение периода выздоровления после дыхательной недостаточности; в тяжелых – на фоне ИВЛ сохраняется гипоксемия, гиперкапния, «снять» ребенка с ИВЛ не удается в течение нескольких месяцев. Реинтубация служит фактором риска тяжелого течения заболевания. При объективном исследовании обычно выявляют бледные кожные покровы с цианотичным оттенком. На фоне терапии глюко-

кортикостероидами возможно развитие кушингоидного синдрома. Грудная клетка эмфизематозно вздута, характерны тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с западением межреберных промежутков и втяжением грудины, симптом «качелей» (западение грудины при вдохе в сочетании с усиленным участием в акте дыхания мышц брюшного пресса), затрудненный удлинённый выдох. Перкуссия грудной клетки не проводится детям с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) в связи с риском интракраниальных кровоизлияний. Для аускультативной картины БЛД типичны ослабление дыхания и крепитация, отражающие развитие интерстициального отека, и появление свистящих, мелкопузырчатых хрипов при отсутствии сердечной недостаточности.

К проявлениям бронхообструктивного синдрома у недоношенных детей с БЛД относятся также эпизоды падения сатурации кислорода, клинически сопровождающиеся свистящими хрипами, ослабленным дыханием, затруднением вдоха и выдоха, ригидностью грудной клетки, падением растяжимости и увеличением резистентности дыхательных путей. У части пациентов с БЛД возможен стридор, при его развитии требуется исключить постинтубационное повреждение гортани. У ребенка, находящегося на ИВЛ, трактовка физикальных изменений в легких затруднена. Кормление является большой нагрузкой для этих детей и часто сопровождается эпизодами снижения оксигенации, срыгиваниями и усилением симптомов дыхательной недостаточности. Клиническая картина новой формы БЛД характеризуется длительной кислородозависимостью и в то же время сравнительно редким возникновением бронхообструктивного синдрома. Для детей с БЛД типичны синдромы «утечки воздуха» (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная эмфизема), приступы апноэ с брадикардией, приобретенные инфекционные процессы в легких (пневмонии, бронхиты), гипотрофия типа гипостатуры и другие дефицитные состояния (рахит недоношенных, анемия). Обычно дети с БЛД склонны к срыгиваниям, рвоте, аспирации пищевых масс. Тяжесть состояния детей с БЛД усугубляется сопутствующими неврологическими нарушениями (внутрижелудочковые и перивентрикулярные кровоизлияния, лейкомаляция и др.), ретинопатией недоношенных [10].

Рентгенография органов грудной полости остается основным методом обследования детей в отделениях интенсивной терапии и на различных этапах выхаживания новорожденных как более доступный и достаточно информативный метод лучевой диагностики для определения стадии и тяжести течения БЛД. Рентгенологическая

картина отражает специфические изменения, характерные прежде всего для незрелости легочной ткани: нарушение процессов альвеоляризации и васкуляризации. Необходимо отметить, что изначально эти дети могут не иметь существенных изменений на рентгенограмме, которые развиваются через 4–17 дней. По данным литературы, на рентгенограмме отмечаются зоны перилимфатических уплотнений, расположенные радиально, и диффузная нежная сетчатость, которые в меньшей степени представлены при типичном РДС. Радиальные перилимфатические зоны уплотнения отражают увеличение содержания жидкости в легких, а нежная сетчатость – утолщение альвеолярного интерстиция. Такая картина была названа «незрелые легкие». Через несколько недель картина может нормализоваться или быть близкой к норме. Но возможно наличие диффузного уплотнения легочной ткани слабой интенсивности по типу «матового стекла», а в некоторых случаях развиваются фиброзные изменения, характерные для тяжелой формы БЛД [12].

Бронхолегочная дисплазия трудно поддается лечению, поэтому особое внимание должно быть направлено на ее профилактику. Сложность диагностики БЛД, а также подходов к профилактике и терапии определяется во многом сроками установления диагноза (не ранее 28 суток жизни). Направленность фармакологических воздействий при БЛД обусловлена наличием у больных персистирующего отека легких, гипертрофии гладких мышц бронхов и бронхиальной гиперреактивности, воспалительного процесса в легких, постоянным действием повреждающих факторов и течением процессов репарации. Ручная вентиляция легких при рождении даже после нескольких глубоких вдохов приводит к серьезному повреждению легкого, вызывает развитие нейтрофильной инфильтрации, снижает эффект последующей сурфактантной терапии и предрасполагает к последующей волюмотравме при ИВЛ. Вот почему так важно строгое соблюдение протокола первичной реанимации глубоко недоношенных детей в родильном зале (предотвращение теплопотерь при помощи пластиковых мешков, поддержка самостоятельного дыхания с помощью искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (СИПАП) через биназальные канюли, при необходимости – щадящая ИВЛ с использованием минимальных концентраций дополнительного кислорода) [8, 10, 16]. Тактика раннего начала проведения СИПАП и селективного введения сурфактанта более эффективна, снижает необходимость интубации, а также риск смертельного исхода и/или развития БЛД [10, 20, 21, 24, 26]. Проведения ИВЛ можно избежать

при использовании техники INSURE (INtubate – SURfactant – Extubate to CPAP): в рандомизированных исследованиях показано, что применение данной техники снижает потребность в ИВЛ и частоту последующего развития БЛД [20, 23, 25]. Отлучение ребенка от кислорода под контролем показателей газового состава крови является приоритетным направлением медицинской помощи детям с БЛД в отделении выхаживания. Гипоксемия – основная причина кардиоваскулярных расстройств (легочной гипертензии и легочного сердца), низких темпов роста и развития центральной нервной системы у детей с БЛД. Помимо этого некорригированная гипоксемия повышает частоту синдрома внезапной смерти младенцев и эпизодов апноэ, являясь одной из причин повторного перевода детей с БЛД в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Терапия кофеином должна являться частью стандартного ухода за глубоко недоношенными детьми с РДС, так как способствует успешной экстубации и снижению частоты формирования БЛД [9, 17, 23, 25]. Назначение дексаметазона в связи с его противовоспалительными эффектами недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ, находящимся на ИВЛ, приводит к улучшению газообмена в легких, уменьшает потребность в высоком FiO_2 и длительности вентиляции, частоту БЛД [9, 19]. Терапия дексаметазоном должна начинаться не ранее 7–14 дня жизни, малыми дозами и коротким курсом. Это связано с высокой частотой ранних (инфекции, перфорации ЖКТ, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка роста, транзиторная супрессия функции надпочечников, остеопения) и поздних (снижение объема серого вещества головного мозга, повышение частоты развития детского церебрального паралича, ухудшение психомоторного развития, слепота) побочных эффектов препарата у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при назначении в первые 7–10 дней жизни. Чем выше риск БЛД, тем больше вероятность того, что польза от применения кортикостероидов будет превышать риски. Показания к назначению дексаметазона: длительная зависимость от ИВЛ (более 7 сут); неудачные попытки экстубации; $\text{FiO}_2 > 35\text{--}50\%$; необходимость высокого пикового давления вдоха при ИВЛ; среднее давление в дыхательных путях $> 7\text{--}10$ см вод. ст; рентгенологические данные, свидетельствующие о снижении прозрачности легочной ткани.

Альтернативой системным стероидам при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды, их использование у детей с формирующейся или сформированной БЛД уменьшает частоту развития заболевания, приводит к снижению частоты

симптомов или улучшает исходы. Получены доказательства, что длительное назначение будесонида в виде суспензии в качестве противовоспалительной контролирующей (базисной) терапии детям с БЛД приводит к ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты обострений БЛД и госпитализаций в связи с ними, уменьшает выраженность симптомов дыхательной недостаточности, модифицирует течение заболевания в сторону снижения степени тяжести, а также снижает уровень ферментов протеолиза, активных в первом полугодии жизни у детей с БЛД [3, 9, 16].

В отличие от здоровых детей, у детей с БЛД гладкие мышцы бронхов гипертрофированы, с этим связывают положительный эффект от введения бронходилататоров у пациентов с данным заболеванием. Такие ингаляционные бронхолитики включают β_2 -агонисты, антихолинергические препараты или их комбинацию: ипратропия бромид + фенотерол. Ингаляционные β_2 -агонисты и антихолинолитики, обладая синергичным действием, способны временно улучшать легочную функцию и соотношение газов в крови [6, 7, 9].

Питание играет важную роль в развитии и созревании легких. Парентеральное питание (питание с дотацией нутриентов) и раннее начало энтерального питания важно для детей с ОНМТ и ЭНМТ. В идеале питание должно начинаться с первого дня жизни в соответствии с потребностью в жидкости, белках и энергии. Так как энтеральное питание часто задерживается у таких детей из-за незрелости желудочно-кишечного тракта, то парентеральное питание с дотацией белков и липидов должно быть начато как можно скорее после рождения и должно быть продолжено до тех пор, пока ежедневный пероральный объем пищи не достигнет по меньшей мере 130 мл/кг. При проведении парентерального питания следует использовать адаптированные аминокислоты, вместе с жировой эмульсией (липовеноз, интралипид) целесообразно введение комбинированных поливитаминных препаратов, особенно если полное парентеральное питание затягивается более чем на одну неделю. Для энтерального питания при возможности следует использовать сцеженное грудное молоко. В грудном молоке содержится инозитол в высокой концентрации, он способствует росту клеток, улучшению созревания фосфолипидов сурфактанта. Обогащение молока фортификаторами компенсирует недостаток белков и минералов (кальций, фосфор, цинк, медь). Если объем жидкости необходимо ограничить (риск формирования открытого артериального протока, отека легких), то парентеральные жиры, такие как среднецепочеч-

ные триглицериды и полимеры глюкозы, могут помочь в достижении адекватного роста ребенка.

При необходимости искусственного вскармливания недоношенных детей с БЛД целесообразно использовать только специализированные смеси для недоношенных (с повышенным содержанием белка), обеспечивающие высокую калорийность малым объемом. О достаточной калорийности питания можно судить по прибавке массы тела: 10–30 г/сут (до 1 %) [28].

Амбулаторное наблюдение за детьми с БЛД до 3-летнего возраста должно проводиться в отделениях восстановительного лечения (дневной или круглосуточный стационар, в зависимости от состояния пациента с частотой 1–2 раза в год, по потребности – курсы реабилитационных мероприятий, включающих физиопроцедуры, лечебную физкультуру по показаниям и курсы психолого-педагогического сопровождения и семейной социально-психологической адаптации), кабинетах катамнеза. Показано динамическое амбулаторное наблюдение педиатром, пульмонологом в поликлинических условиях не реже 2–3 раз в год. Дети старше 3 лет, с БЛД в анамнезе, наблюдаются пульмонологом в случае формирования хронического бронхолегочного процесса в исходе БЛД. В возрасте старше 5 лет у детей с БЛД в анамнезе при персистирующих симптомах дыхательной недостаточности, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуют исследование функции внешнего дыхания, включая проведение бронхолитической пробы, наблюдение пульмонологом, по показаниям – консультации аллерголога-иммунолога [5–7].

В настоящее время летальность при БЛД составляет 4,1 % у детей первых трех месяцев жизни, 1,2–2,6 % – в грудном возрасте. Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и бронхолит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) (обострение БЛД). На амбулаторном этапе наблюдения детей с БЛД проводится обязательный контроль массоростовых прибавок, психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии, профилактика РСВ-инфекции (иммунизация паливизумабом), вакцинация в соответствии с национальным календарем [4, 11].

С возрастом состояние больных улучшается. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и формирования новых альвеол. Резидуальные рентгенологические изменения, повышенная резистентность и гиперреактивность дыхательных путей сохраняются длительно, что определяет развитие бронхообструктивного синдрома

(обострений заболевания). Дети с БЛД относятся к группе риска тяжелого течения РСВ-инфекции, протекающей в виде тяжелых бронхолитов, требующих терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, проведения оксигенотерапии, ИВЛ. У части больных с тяжелой БЛД развиваются хронические заболевания легких (эмфизема, облитерирующий бронхолит, локальный пневмосклероз) как следствие структурных изменений в дыхательных путях и легких, которые сохраняются в зрелом возрасте. БЛД – фактор риска раннего развития хронической обструктивной болезни легких у взрослых [2, 5–7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Овсянников Д.Ю. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых // Вопр. диагност. в педиатрии. 2013. 5. (1). 5–11.
2. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // Педиатрия. 2016. 95. (1). 72–79.
3. Давыдова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии // Педиатр. фармакология. 2014. 11. (2). 34–40.
4. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Лукина О.Ф. Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни // Педиатр. фармакология. 2008. 5. (6). 42–44.
5. Ильина С.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Вакцинация для всех: непростые ответы на непростые вопросы: Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2016. 204 с.
6. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 2010. 48 с.
7. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей / ред. Л.Г. Кузьменко. М.: МДВ, 2010. 152 с.
8. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Даниэл-Абу М. Современные подходы к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии // Вестн. соврем. клин. медицины. 2016. 9. (2). 29–35.
9. Павлинова Е.Б., Веркашинская О.А., Кривцова Л.А. Влияние ранней профилактики на формирование и течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Вопр. практ. педиатрии. 2012. (5). 1–11.
10. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Сафонова Т.И. и др. Анализ клинической и фармакоэконо-

мической эффективности комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Сиб. мед. обозрение. 2012. (1). 41–46.

11. Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатъева А.В. Бронхолегочная дисплазия: причины формирования и морфология легочной ткани // Сиб. мед. журн. 2013. 117. (2). 61–64.

12. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / ред. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.В. Давыдова. М.: ПедиатрЪ, 2013. 176 с.

13. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей. // Педиатр. фармакология. 2013. 10. (4). 30–36.

14. Цыгина Е.Н., Давыдова И.В., Кустова О.В. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей // Мед. визуализ. 2008. (2). 116–121.

15. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkranz R. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // J. Respir. Crit. Care Med. 2003. 168. 356–96.

16. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology, and definition // Semin. Neonatol. 2003. 8. 63–71.

17. Bokodi G. Dysplasia: a review // Pediatr. Pulmonol. 2007. 42. 952–61.

18. Bassler D., Plavka R., Shinwell E.S. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. 2015. 373. 1497–1506.

19. Carey B.E. Bronchopulmonary dysplasia // Neonatal Netw. 1996. 15. (4). 73–77.

20. Charafeddine L., D'Angio C.T., Phelps D.L. Atypical chronic lung disease patterns in neonates // Pediatrics. 1999. 103. 759–65.

21. Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia // Pediatr. Pulmonol. 1996. 22. 215–221.

22. Fizez T., Kerklaan D., Mesotten D. et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children // N. Engl. J. Med. 2016. 374. 1111–1122.

23. Finer N.N., Carlo W.A., Walsh M.C. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants // N. Engl. J. Med. 2010. 362. 1970–1979.

24. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. CD001146.

25. Henderson-Smart D.J., Davis P.G. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. CD000139.

26. Northway W.H., Rosan R.S., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. 1967. 276. 357–368.

27. Roberts C.T. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants // N. Engl. J. Med. 2016. 375. 1142–1151.

28. Rojas-Reyes M.X., Morley C.J., Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. CD000510.

29. Sandri F., Plavka R., Ancora G. CURPAP Study Group: Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants // Pediatrics. 2010. 125. 1402–1409.

30. Schmidt B., Roberts R.S., Davis P. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity // N. Engl. J. Med. 2006. 354. 2112–2121.

31. Schmidt B., Roberts R.S., Davis P. Caffeine therapy for apnea of prematurity // N. Engl. J. Med. 2006. 354. 2112–2121.

32. Stevens T.P., Harrington E.W., Blennow M., Soll R.F. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. CD003063.

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Gulnara Adivna SAKHIPOVA, Elena Borisovna PAVLINOVA

*Surgut State University
628400, Surgut, Lenin av., 1*

*Omsk State Medical University of Minzdrav of Russia
644099, Omsk, Lenin str., 12*

This review presents the modern data on etiology, epidemiology and clinical features of the course of perinatally caused diseases of the pulmonary system. Their development risk factors, modern diagnostic criteria, clinical forms, and course have been analyzed. Analysis of the results of published scientific studies dealing with perinatally caused bronchopulmonary diseases in newborns testifies to further research on the problem and early diagnostics.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, extremely low birth weight (ELB W), very low birth weight (VLB W), perinatal period, oxygen dependence.

Sakhipova G.A. – physician pulmonologist, e-mail:ms.sakhipova@mail.ru

*Pavlinova E.B. – doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital pediatrics,
e-mail:123elena@mail.ru*

БИОМАРКЕРЫ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Алена Дмитриевна ХУДЯКОВА, Юлия Игоревна РАГИНО

*НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Артериальная гипертензия сама по себе является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а совместно с заболеванием почек этот риск увеличивается во много раз. В настоящем обзоре описаны современные представления о гипертензивной нефропатии, ее патогенезе. Описаны традиционные биомаркеры заболевания и приведены результаты исследований последних лет по новым ранним биомаркерам повреждения почек (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек 1 (KIM-1), симметричный диметиларгинин, проренин, уромодулин, ретинол-связывающий белок, трансформирующий фактор роста бета, ингибитор активатора плазминогена 1).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек 1 (KIM-1), симметричный диметиларгинин, проренин, уромодулин, ретинол-связывающий белок, трансформирующий фактор роста бета, ингибитор активатора плазминогена 1.

По определению Всемирной организации здравоохранения, артериальная гипертензия – это постоянно повышенное артериальное давление, систолическое – выше 140 мм рт. ст., диастолическое – выше 90 мм рт. ст. [12]. Распространенность артериальной гипертензии в мире неуклонно растет. В 2008 г. в мире примерно у 40 % взрослого населения в возрасте 25 лет и старше была диагностирована гипертония, а число людей с этим заболеванием возросло с 600 млн в 1980 г. до 1 млрд в 2008 г. [25]. В 2009 г. распространенность артериальной гипертензии в России составила 40,8 % [12]. При этом осведомленность о наличии заболевания составляет 83,9–87,1 %, принимают антигипертензивные препараты 69,5 % пациентов, из них эффективно лечатся 27,3 %, а контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне 23,2 % больных [13].

Среди лиц, страдающих артериальной гипертензией, с каждым годом увеличивается число больных, нуждающихся в экстракорпоральных методах заместительной терапии. В США и странах Западной Европы артериальная гипертензия занимает второе место среди причин терминальной почечной недостаточности после сахарного диабета [33]. В России по данным Регистра Российского диализного общества в 2010 г. различные виды заместительной почечной терапии по-

лучали более 24 000 человек, ежегодный прирост числа этих больных составляет 10,5 %.

Под гипертензивной нефропатией понимают патологический процесс, заключающийся в ремоделировании почечной ткани (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз) вследствие системной гипертензии и нарушения ауторегуляции почечного кровотока. Представления о патогенезе поражения почек при артериальной гипертензии значительно расширились [1]. Наряду с повышением АД дисфункцию эндотелиоцитов почечного клубочка индуцируют многие vasoактивные молекулы, в основном ангиотензин II. Он вызывает спазм приносящей и выносящей артериол клубочка, что приводит к снижению кровоснабжения структур почечного тубулоинтерстиция. В результате его гипоперфузии происходит активация фибротической трансформации [7, 8]. С другой стороны, почки, поврежденные в результате течения артериальной гипертонии, сами могут продуцировать факторы, усиливающие дефект системного сосудистого русла, и создавать условия для вовлечения других органов-мишеней (сердца, центральных и периферических сосудов) и, как следствие, приводить к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Ухудшение функции почек приводит и к прогрессированию артериальной гипертензии. Таким образом, об-

Худякова А.Д. – клинический ординатор, e-mail: alene.elene@gmail.com

Рагино Ю.И. – д.м.н., член-кор. РАН, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

разуется «порочный круг», который лег в основу кардиоренального синдрома [5]. Разорвать этот «порочный круг» на поздних стадиях практически невозможно.

В течение долгого времени основными критериями поражения почек при артериальной гипертензии считались оценка уровня креатинина крови, альбуминурии и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако они имеют определенные ограничения, поскольку отражают главным образом повреждение гломерулярного аппарата, что иногда происходит на более поздних этапах поражения почек, и не показывают четкой взаимосвязи между структурными изменениями почечной ткани и чисто функциональными изменениями СКФ [34]. Особую актуальность приобретает поиск новых биомаркеров почечного повреждения при артериальной гипертензии, способных выявить начальные изменения, что позволит говорить о нефропротекции на более ранних этапах заболевания и о замедлении его прогрессирования.

Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), впервые выделенный из супернатантов активированных нейтрофилов полипептид, экспрессируется во многих человеческих тканях, включая почки, трахею, легкие, желудок и кишечник. В настоящее время измерение уровня NGAL в моче и крови в основном используется для диагностики острого почечного повреждения, однако также велик интерес к NGAL как к биомаркеру поражения почек при хронической болезни почек (ХБП) и неренальных заболеваний. NGAL экспрессируется и секретируется в кровь различными клетками, находящимися в состоянии стресса, например, вследствие воспалительного процесса, а также при ишемии либо при неопластической пролиферации в тканях. При стрессе, связанном с ишемическим поражением почечной паренхимы на ранних стадиях ХБП у больных артериальной гипертензией, NGAL особенно активно синтезируется иммунными клетками и клетками почечных канальцев.

В исследовании К.М. Choi и соавт. доказано, что повышение уровня NGAL в крови независимо связано с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и систолическим АД [19]. Также очень важно, что NGAL – независимый от СКФ маркер. Считается, что NGAL определяется намного раньше снижения СКФ [3, 29]. Так, исследование, проведенное на 49 больных артериальной гипертензией, показало, что для ранней диагностики поражения тубулоинтерстициальной ткани почек возможно выявление концентрации NGAL в крови и моче [6]. В работе

А.М. Blazquez-Medela и соавт. установлено, что сочетание гипертензии и гипергликемии вызывает повышенную экскрецию NGAL у крыс при отсутствии признаков почечного повреждения [16]. У больных с ХБП уровень NGAL в крови коррелирует с тяжестью патологии [3]. Для пациентов с артериальной гипертензией показана возможность использования содержания NGAL в моче как маркера ХБП: чем тяжелее почечное повреждение, тем выше уровень NGAL в крови и моче [2]. G. Aksan и соавт. обнаружили значительное увеличение концентрации NGAL в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и отсутствием снижения АД в ночные часы, а также корреляцию между содержанием NGAL и величиной АД по данным суточного мониторирования [14]. Также уровень NGAL в крови является предиктором возникновения хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией [15]. Есть данные, что ренальное нарушение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью характеризуется не только снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, оценить которые возможно по повышению концентрации NGAL в моче [21].

Молекула повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), член семейства TIM суперсемейства иммуноглобулинов, представляет собой трансмембранный гликопротеин с эктодоменом, содержащим Ig-подобный и муциновый домен. Это семейство вовлечено в регуляцию Th1- и Th2-опосредованного иммунитета. У человека идентифицировано три гена TIM/KIM (номера 1, 3 и 4). Установлено также, что KIM-1 может циркулировать в кровотоке в растворимой форме. KIM-1 не определяется в ткани здоровой почки, но синтезируется в очень высокой концентрации эпителиальными клетками проксимальных канальцев после ишемического или токсического повреждения в ответ на нефротоксины.

Установлено, что KIM-1 является маркером медленно прогрессирующего повреждения почек при артериальной гипертензии при нормальном уровне креатинина и СКФ [28]. В моче пациентов с артериальной гипертензией, существующей не менее 5 лет, обнаружено высокое содержание KIM-1, положительно коррелировавшее с величиной АД и с продолжительностью артериальной гипертензии [26]. F. Waanders и соавт. провели исследование среди лиц с недиабетической нефропатией и показали, что концентрация KIM-1 значительно повышена у пациентов с протеинурией по сравнению с контрольной группой и имеет прямую корреляцию с выраженностью проте-

инурии [38]. Результаты одного из исследований показали, что KIM-1 может отражать течение ХБП, потенциально может выявлять лиц, подверженных повышенному риску развития ХБП, причем механизмы развития болезни могут отличаться от тех, которые связаны с альбинурией [31]. KIM-1 используется в качестве маркера кардиоренального синдрома: при обследовании 2011 пациентов с хронической сердечной недостаточностью KIM-1 показал себя как независимый предиктор ухудшения ренальной функции, а также неблагоприятных клинических исходов [20]. KIM-1 и NGAL были включены Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, USFDA) в список маркеров почечного повреждения, используемых в протоколах создания новых лекарственных средств.

Симметричный диметиларгинин (SDMA), метилированное производное аминокислоты L-аргинина, выделяется преимущественно почками, и его концентрация в крови отражает почечную функцию: повышенный уровень SDMA наблюдается при ее нарушении и может указывать на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [4]. В метаанализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов показана высокая корреляция концентрации SDMA с клиренсом инулина (референс-метод определения СКФ) [27]. D. Fliser и соавт., выявив тесную корреляцию между уровнем креатинина крови, СКФ и содержанием SDMA, предположили, что SDMA может служить маркером нарушенной функции почек [23]. Еще одно исследование продемонстрировало, что в крови у кроликов с гиперхолестеринемией повышается концентрация SDMA независимо от функции почек [40], что может свидетельствовать в пользу SDMA как маркера сердечно-сосудистых поражений. Недостаточное количество исследований и некоторая противоречивость данных делают данный SDMA интересным для дальнейшего изучения.

Проренин – гликозилированная аспарагиновая протеаза, является предшественником ренина и может оказывать действие, аналогичное его эффекту, связываясь со специфическими рецепторами, что приводит к активации факторов фиброгенеза почки. Уровень циркулирующего проренина увеличивается у лиц с сахарным диабетом и является фактором риска развития диабетической нефропатии [4, 22]. Рецепторы к проренину расположены в почках, в гломерулярном мезангии и в подоцитах. Они выполняют важную функцию

поддержания гломерулярного фильтрационного барьера. В одном из исследований у крыс создали 400-кратное увеличение концентрации циркулирующего проренина, вследствие чего у них развилось тяжелое ремоделирование сердца и поражение почек при отсутствии гипертензии [37]. Однако исследований, касающихся уровня проренина при гипертензивной нефропатии, на сегодняшний день нет.

Уромодулин (протеин Тамма–Хорсфалла) – гликопротеин, продуцируемый толстым восходящим отделом петли Генле и начальной частью извитого дистального канальца. У здоровых лиц экскретируется около 20–70 мг уромодулина в день, и это самый распространенный белок мочи. Уромодулин модулирует клеточную адгезию и сигнальную трансдукцию взаимодействием с цитокинами, ингибирует агрегацию кристаллов кальция, благодаря чему защищает от формирования почечных камней. Уромодулин также действует как защитный фактор против почечных инфекций, индуцируемых уропатогенами, включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*. Кроме того, уромодулин может быть задействован еще в целом ряде механизмов, в том числе определяющих развитие и прогрессирование повреждений почек и формирование артериальной гипертензии. Так, в исследовании, выполненном на 28 пациентах с различными нефропатиями, концентрация уромодулина в моче обратно коррелировала с выраженностью тубулярной атрофии и величиной среднего систолического АД в дневные часы; содержание гликопротеина в крови прямо коррелировало со СКФ, средним дневным АД и обратно – с выраженностью атрофии канальцев, концентрацией в крови креатинина [10]. Авторы еще одного интересного исследования пришли к выводу, что концентрация уромодулина в крови ассоциирована с параметрами почечной экскреции важнейших ионов и что более высокий его уровень может способствовать ренальной ретенции электролитов [11].

Ретинол-связывающий белок (РСБ) – низкомолекулярный белок липокалин, который служит основным переносчиком и депо витамина А в крови, помогая организму адаптироваться к колебаниям поступления ретинола с пищей. Печень является главным местом синтеза РСБ, хотя другие ткани и органы, такие как жировая ткань, почки, легкие, сердце, скелетные мышцы, селезенка, глаза и тестикулы, также синтезируют этот глобулин. РСБ в крови связан с транстретином, который функционирует как система транспорта витамина А и предотвращает экскрецию РСБ с мочой.

PCB в моче может быть перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек и использоваться для ее диагностики и мониторинга этой патологии, уровень PCB в моче значительно повышается при гипертонической нефропатии [17]. Увеличение содержания PCB в крови связано с резистентностью к инсулину, развитием сахарного диабета 2 типа и такими клиническими проявлениями метаболического синдрома, как ожирение, гипергликемия, дислипидемия и гипертензия. Повышенная концентрация PCB в крови может быть использована в качестве маркера нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа [18]. У женщин с артериальной гипертензией обнаружено значительное повышение уровня PCB в крови по сравнению с контрольной группой, но связи между СКФ и концентрацией PCB не выявлено [35]. В связи с небольшим количеством исследований у взрослого населения относительно возможности использовать PCB как маркер повреждения почек при артериальной гипертензии его дальнейшее изучение представляет несомненный интерес.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) принадлежит к семейству димерных полипептидов, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. У млекопитающих существуют три изоформы TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), первой обнаруженной изоформой был TGF- β 1. TGF- β 1 угнетает T- и B-клеточную пролиферацию, а также созревание и активацию макрофагов, ингибирует активность NK-клеток, лимфокин-активированных киллеров и блокирует продукцию цитокинов. TGF- β 1 участвует в патогенезе гломерулярных заболеваний, таких как диабетическая нефропатия и гломерулосклероз.

TGF- β 1 играет важную роль в развитии ХБП, и блокада этого цитокина в экспериментальных моделях предотвращает прогрессирование почечной недостаточности [41]. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в прогрессии ХБП также не вызывает сомнений. Экспериментальные исследования показали двунаправленную деятельность TGF- β 1 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: ренин индуцирует активацию TGF- β 1, а TGF- β 1 стимулирует ангиотензин II [24, 39]. Выявлена положительная связь между концентрацией циркулирующего TGF- β 1 и прогрессированием ХБП, она положительно коррелирует с активностью ренина крови, величиной АД, индексом массы тела, а также наличием метаболического синдрома у афроамери-

канцев [36]. М.Л. Нанчикеева, обследовав группу пациентов с артериальной гипертензией и поражением почек, определила, что имеется прямая зависимость между выраженностью микроальбуминурии и экскреции с мочой молекулярных медиаторов PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активатора плазминогена 1), TGF- β 1, VEGF (vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста) и коллагена IV типа, отражающих эндотелиальную дисфункцию и связанные с ней механизмы фиброангиогенеза [9]. Также известно, что уровень TGF- β 1 коррелирует с площадью тубулоинтерстициального фиброза.

PAI-1 – белок острой фазы, его концентрация в крови возрастает вместе с увеличением содержания ИЛ-1. Повышенный уровень PAI-1 отмечается при тромбозах, онкологических заболеваниях, болезнях печени, в послеоперационном периоде, при септическом шоке, инфаркте миокарда и коронарном атеросклерозе. Резким увеличением концентрации PAI-1 характеризуется синдром привычного невынашивания беременности.

Выявлено значимое повышение уровня PAI-1 у больных с начальными стадиями снижения СКФ и его дальнейшее возрастание по мере снижения СКФ. Это может свидетельствовать о патогенетическом значении PAI-1 в развитии фиброза почек в связи с прогрессированием ХБП [30]. Показано, что у больных артериальной гипертензией отмечалось повышение экскреции с мочой TGF- β , VEGF, PAI-1 и коллагена IV типа. Авторы сделали вывод, что увеличение содержания в моче TGF- β , VEGF и PAI-1 может рассматриваться как ранний признак гипертонического поражения почек; рост мочевого экскреции коллагена IV типа ассоциирован с микроальбуминемией и свидетельствует в пользу активации процессов почечного фиброгенеза [7, 9].

Таким образом, представленные в обзоре биомаркеры несомненно способны отражать наличие поражения почек при различных заболеваниях. Артериальная гипертензия сама по себе является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а совместно с заболеванием почек этот риск увеличивается во много раз [32]. Не вызывает сомнений необходимость внедрения в практику исследований, направленных на раннюю диагностику поражения почек при артериальной гипертензии. Однако в настоящее время работ, касающихся ранней диагностики поражения почек при артериальной гипертензии, недостаточно, поэтому исследования в этой области крайне актуальны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П. Патофизиологические процессы в почках у больных хронической сердечной недостаточностью // Серд. недостаточность. 2008. (9). 234–250.
2. Белохвостикова Т.С., Орлова Г.М., Фатахова О.А и др. Липокаин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, у больных с хронической болезнью почек: клинико-лабораторные взаимосвязи // Нефрол. и диализ. 2011. 13. (3). 268–369.
3. Вельков В.В. NGAL – «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек. Пуццино, 2011, 55 с.
4. Каплян М.В. Прогностические критерии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2016.
5. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром // Рус. мед. журн. 2003. (12). 699–701.
6. Крайдашенко О.В., Долинная М.А. Роль биомаркеров в оценке характера повреждения почек у больных гипертонической болезнью // Клин. нефрология. 2014. (3). 23–25.
7. Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Пугачева М.Д. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии // Нефрология. 2009. (4). 28–36.
8. Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство. М., 2009. 445–477.
9. Нанчикеева М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
10. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями // Нефрология. 2015. (2). 49–54.
11. Хасун М., Каюков И.Г., Галкина О.В. и др. Уромодулин и экскреция ионов у пациентов с гломерулопатиями // Нефрология. 2016. (1). 51–56.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2010. (3). 5–26.
13. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // Врач. 2009. (12). 39–42.
14. Aksan G., Inci S., Nar G. et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension // Clin. Invest. Med. 2015. (2). 53–62.
15. Bielecka-Dabrowa A., Gluba-Brzozka A., Michalska-Kasiczak M. et al. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension // Int. J. Mol. Sci. 2015. (5). 10715–33.
16. Blázquez-Medela A., García-Sánchez O., Blanco-Gozalo V. et al. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats // PLoS One. 2014. 9. (8). e105988.
17. Blumczynski A., Soltysiak J., Lipkowska K. et al. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? // Blood Press. 2012. (4). 233–234.
18. Bobbert T., Raila J., Schwarz F. et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness // Atherosclerosis. 2010. 213. (2). 549–551.
19. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J. et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease // Eur. J. Endocrinol. 2008. (2). 7–203.
20. Damman K., Masson S., Hillege H.L. et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure // JACC Heart Fail. 2013. (5). 417–24.
21. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2008. 10. (10). 997–1000.
22. Deinum J., Ronn B., Mathiesen E. et al. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetologia. 1999. 42. 1006–1010.
23. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T. et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. 16. 2456–2461.
24. Gaedeke J., Peters H., Noble N. et al. Angiotensin II, TGF-beta and renal fibrosis // Contrib. Nephrol. 2001. 135. 153–160.
25. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
26. Kadioglu T., Uzunhulu M., Yigit Kaya S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients // Minerva Urol. Nefrol. 2016. 68. (5). 56–61.
27. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M. et al. Symmetric dimethylarginine as endogenous marker of renal function – a meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. 21. (9). 2446–2451.
28. Ko G.J., Grigoryev D.N., Linfert D. et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2010. 298. (6). 72–83.
29. Lopez-Giacoman S., Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage // World J. Nephrol. 2015. 4. (1). 57–73.
30. Malgorzewicz S., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology // Int. J. Mol. Med. 2013. (3). 503–510.

31. Peralta C.A., Katz R., Bonventre J.V. et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. (6). 904–11.
32. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* 2016. 37. (29). 2315–2381.
33. Porush J.G., Faubert P.F. Clinician's manual on hypertension, diabetes mellitus and nephropathy. L.: Sci. Press, 2001. 9–12.
34. Singer E., Markó L., Paragas N. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications // *Acta Physiol.* 2013. (4). 63–72.
35. Solini A., Santini E., Madec S. et al. Retinol-binding protein-4 in women with untreated essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2009. (9). 1001–1006.
36. Suthanthiran M., Gerber L.M., Schwartz J.E. et al. Circulating transforming growth factor- β 1 levels and the risk for kidney disease in African Americans // *Kidney Int.* 2009. 76. (1). 72–80.
37. Véniant M., Menard J., Bruneval P. et al. Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver // *J. Clin. Invest.* 1996. 98. 1966–1970.
38. Waanders F., Vaidya V.S., van Goor H. et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic-proteinuric kidney disease: A post hoc analysis of a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. 53. (1). 16–25.
39. Yu L., Border W., Anderson I. et al. Combining TGF- β inhibition and angiotensin II blockade results in enhanced antifibrotic effect // *Kidney Int.* 2004. 66. 1774–1784.
40. Yu X.J., Li Y.J., Xiong Y. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits // *Life Sci.* 1994. 54. 753–758.
41. Zeisberg M., Sugimoto H. et al. BMP-7 counteracts TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury // *Nat. Med.* 2003. 9. 964–968.

BIOMARKERS OF EARLY DAMAGE OF KIDNEYS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Alena Dmitrievna KHUDYAKOVA, Yuliya Igorevna RAGINO

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Arterial hypertension is in itself an important risk factor for cardiovascular disease, and together with kidney disease, this risk increases many times over. The modern ideas of a hypertensive nephropathy, its pathogenesis are presented in the literary review. Classic biomarkers of disease and the results of researches describing the new early biomarkers of kidney injury (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL, kidney injury molecule-1, KIM-1, symmetric dimethylarginine, prorenin, uromoduline, retinol-binding protein, transforming growth factor- β , plasminogen activator inhibitor-1) are given in the review.

Key words: arterial hypertension, glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), symmetric dimethylarginine, prorenin, uromoduline, retinol-binding protein, transforming growth factor- β , plasminogen activator inhibitor-1.

Khudyakova A.D. – fellow physician, e-mail: alene.elene@gmail.com

Ragino Yu.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, deputy director on scientific researches, head of laboratory of clinical-population and preventive investigations of therapeutic and endocrine diseases, e-mail: ragino@mail.ru

ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ИНДУКТИВНУЮ ФАЗУ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

**Марина Владимировна ЧЕПЕЛЕВА, Сергей Владимирович ЛЮЛИН,
Елена Ивановна КУЗНЕЦОВА, Андрей Сергеевич СВИРИДЕНКО**

*Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. академика Г.А. Илизарова Минздрава России
6640014, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, 6*

Исследованы показатели врожденного иммунитета в первые сутки после тяжелой сочетанной травмы у 10 пациентов с неосложненным течением посттравматического периода и 9 пациентов с развившейся в сроки $3,0 \pm 1,0$ суток после травмы пневмонией. Индуктивная фаза иммунного ответа у пациентов с благоприятным течением посттравматического периода характеризовалась умеренным лейкоцитозом, умеренным снижением количества $CD3^+CD16^+CD56^+$, уменьшением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II на моноцитах не ниже 55 %, активацией кислородозависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, умеренным увеличением количества нейтрофильных ловушек (NET), представленных как ранними, так и зрелыми формами. Выраженное уменьшение экспрессии HLA-DR на моноцитах (ниже 50 %), выраженное увеличение количества NET с существенным перевесом в сторону зрелых форм наблюдалось в группе с пневмонией. Следовательно, данные показатели врожденного иммунитета можно использовать в качестве дополнительных прогностических критериев развития инфекционных осложнений у пациентов с сочетанной травмой в ближайшие сутки после травмы.

Ключевые слова: сочетанная травма, врожденный иммунитет, пневмония.

По данным общероссийской общественной организации специалистов в сфере медицины катастроф, высокие темпы научно-технического прогресса на производстве и транспорте в последние десятилетия привели к утяжелению травм, изменению их структуры в сторону возрастания удельного веса множественных и сочетанных повреждений. В общей структуре травм мирного времени доля множественных, сочетанных повреждений и политравмы колеблется от 12 до 36 %, летальность при этом не имеет тенденции к снижению и составляет от 23,8 до 85,0 %, утрата трудоспособности и уровень инвалидизации в 10 раз превышают таковую при изолированной травме [3].

Из общего числа погибших от политравм 20 % умирают от инфекционных осложнений, развивающихся на фоне иммунодефицита, обусловлен-

ного травматическим и операционным стрессом [6]. Адаптивная реакция организма на травму сопровождается стереотипным иммунным ответом, протекающим в 2 фазы – индуктивную (1–3 суток) и эффекторную (с 4 суток посттравматического периода) [2]. Течение травматической болезни во многом зависит от функционального состояния врожденного иммунитета, клеточной составляющей которого являются макрофаги, натуральные киллеры и полиморфно-ядерные лейкоциты. При этом вследствие ряда особенностей иммунного реагирования на стрессовые ситуации и в связи со сложностью клинической интерпретации иммунограммы проблема диагностики нарушений иммунитета в критических состояниях не решена до настоящего времени [9, 11].

Цель исследования – в сравнительном аспекте изучить показатели врожденного иммуните-

Чепелева М.В. – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, e-mail: Vladi_2000@hotmail.ru

Люлин С.В. – д.м.н., зав. научно-клинической лабораторией множественной, сочетанной и боевой травмы, e-mail: sergeilulin@gmail.com

Кузнецова Е.И. – младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории микробиологии и иммунологии, e-mail: citoz@mail.ru

Свириденко А.С. – младший научный сотрудник научно-клинической лаборатории множественной, сочетанной и боевой травмы, e-mail: docsviridenko@gmail.com

та у пациентов с тяжелой сочетанной травмой в индуктивную фазу иммунного ответа при отсутствии осложнений и при развитии пневмонии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 19 пациентов с тяжелой высокоэнергетической сочетанной травмой, из них 14 пострадавших (74 %) с автодорожной травмой, 5 пациентов (26 %) после падения с высоты. Все обследуемые проходили лечение на базе травмоцентра первого уровня и получили специализированную помощь в соответствии с федеральными стандартами и приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации. В первую группу вошли 10 пациентов с неосложненным посттравматическим периодом, во вторую – 9 пациентов с развившейся в сроки $3,0 \pm 1,0$ суток после травмы двусторонней пневмонией, подтвержденной рентгенологически. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Обследование проводилось через 18 ± 4 ч после травмы. Количество натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и экспрессию HLA-DR на моноцитах определяли методом лазерной проточной цитометрии на цитометре «COULTER Erics XL» (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител компании «Immunitech» (Франция).

Для изучения фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) применялась стандартная

методика, основанная на количественном определении поглотительной и переваривающей способности нейтрофилов по отношению к микробной тест-культуре (*Staphylococcus epidermidis*, штамм № 9198, Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург). Рассчитывались следующие показатели ФАН:

1. Фагоцитарный показатель (ФП, %) – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, от общего их количества (из 100 подсчитанных клеток).

2. Фагоцитарное число (ФЧ, у. е.) – среднее число микробов, поглощенных одним нейтрофилом (частное от деления общего числа поглощенных бактерий на число клеток, вступивших в фагоцитоз (ФП)). Характеризует поглотительную способность нейтрофилов.

3. Количество активных фагоцитов (КАФ, 10⁹/л) – абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов, вычисляемое по формуле

$КАФ = \frac{ФП}{100} \times Нф$, где ФП – фагоцитарный показатель, Нф – процент нейтрофилов в общем мазке крови.

4. Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП, 10⁹/л) (фагоцитарная емкость крови) – количество микробов, которое могут поглотить фагоциты 1 литра крови (АФП = ФЧ × Нф).

Для морфологического исследования использовали мазки крови, окрашенные по Рома-

Таблица 1

Характеристика групп сравнения

Показатель	Без осложнений (n = 10)	Группа с пневмонией (n = 9)
Возраст, лет	31,0 ± 3,63	31,0 ± 4,57
Количество женщин, n	4	5
Количество мужчин, n	6	4
Локализация повреждений		
ДТК + ЧМТ + ГК	3	4
ДТК + ЧМТ + ГК + П	1	1
ДТК + ЧМТ + ГК + Т	2	–
ДТК + ЧМТ + ГК + БП	1	–
ДТК + ЧМТ + П + Т	–	1
ДТК + ГК + П + БП	1	1
ДТК + ГК + П	1	1
ДТК + ГК + Т	1	1
Степень шока		
I	1	1
II	3	3
III	4	5

Примечание. ДТК – повреждение длинных трубчатых костей; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ГК – повреждение органов грудной клетки; П – повреждение позвоночника; Т – повреждение костей таза; БП – повреждение органов брюшной полости.

новскому–Гимзе. Метаболическую активность нейтрофилов оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) методом световой микроскопии в двух вариантах: спонтанном и стимулированном. В качестве стимулятора использовали микробную тест-культуру *Staphylococcus epidermidis*, штамм № 9198, Института экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург). Лизосомальную активность нейтрофилов определяли, используя цитохимическое исследование клеток – определяли активность миелопероксидазы по Грехему–Кнолю и выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Для подсчета нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) использовали мазки периферической крови на предметном стекле, зафиксированные 96 % этиловым спиртом и окрашенные по Романовскому–Гимзе в течение 30 минут. Подсчитывали процент нейтрофилов, прошедших стадию трансформации ядра и выбросивших во внеклеточное пространство свободный хроматин в виде сетеподобных структур. Учет NET и исследование ФАН производили при помощи светового микроскопа Axio Lab.A 1 (Karl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия; объектив 100 (МИ), окуляр $\times 12,5$) с использованием иммерсии [5].

В качестве контрольных использовались иммунологические показатели 30 относительно здоровых добровольцев аналогичного возраста. В исследование не включались пациенты с сопутствующей соматической патологией, способной повлиять на результаты иммунологического ис-

следования (носители HCV, HIV, HBsAg, пациенты с аутоиммунными заболеваниями). Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию данных, полученных в результате исследования, без идентификации личности.

Анализ результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения AtteStat, выполненного как надстройка к «Microsoft Excel» программного продукта «Microsoft Office». Полученные данные обрабатывали с помощью методов непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона, Манна–Уитни. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ближайшие сутки после травмы отмечался лейкоцитоз, более выраженный в группе с пневмонией (табл. 2). Количество лейкоцитов повышалось за счет популяций моноцитов и нейтрофилов. На фоне моноцитоза регистрировалось снижение уровня CD14⁺HLA-DR. Известно, что при тяжелой травме снижение экспрессии молекул главного комплекса тканевой совместимости класса II на моноцитах может являться одним из механизмов нарастания иммунных нарушений. Данный показатель относится к числу высокоинформативных прогностических маркеров инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности и летального исхода [10, 13, 18]. В то же

Таблица 2

Показатели врожденного иммунитета

Показатель	Без осложнений	Группа с пневмонией	Контрольная группа
Содержание лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	$10,4 \pm 0,5^{*+}$	$12,6 \pm 2,5^{++}$	$5,6 \pm 1,5$
Содержание моноцитов, $10^9/\text{л}$	$1,01 \pm 0,09^{*+}$	$0,78 \pm 0,14^+$	$0,39 \pm 0,05$
Содержание моноцитов, %	$10,3 \pm 0,6^{*+}$	$7,3 \pm 1,4^+$	$5,3 \pm 0,4$
Содержание CD14 ⁺ HLA-DR, %	$62,4 \pm 3,8^{*+}$	$46,0 \pm 3,3^{++}$	$91,6 \pm 3,0$
Содержание CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	$8,60 \pm 1,83^{*+}$	$16,40 \pm 2,84^+$	$10,95 \pm 0,07$
Содержание CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $10^9/\text{л}$	$0,09 \pm 0,01^{*+}$	$0,13 \pm 0,03^+$	$0,19 \pm 0,06$
Содержание нейтрофилов, $10^9/\text{л}$	$7,63 \pm 0,54^{*+}$	$10,60 \pm 2,30^{++}$	$3,28 \pm 0,07$
Активность миелопероксидазы (СЦК)	$2,67 \pm 0,09^+$	$2,50 \pm 0,03^+$	$2,10 \pm 0,05$
НСТ спонтанный, %	$12,2 \pm 2,2^+$	$16,7 \pm 3,3^+$	$5,6 \pm 0,3$
НСТ стимулированный, %	$78,8 \pm 4,6^+$	$78,7 \pm 3,2^+$	$54,0 \pm 1,9$
ФП, %	$67,0 \pm 5,1$	$61,4 \pm 5,1^+$	$71,0 \pm 1,3$
ФЧ, у. е.	$5,42 \pm 0,52^+$	$5,00 \pm 0,27^+$	$7,30 \pm 0,18$
КАФ, $10^9/\text{л}$	$4,8 \pm 1,1^{*+}$	$7,3 \pm 1,6^{++}$	$2,3 \pm 0,2$
АФП, $10^9/\text{л}$	$38,8 \pm 5,3^{*+}$	$67,5 \pm 5,8^+$	$24,0 \pm 2,00$

Примечание. Здесь и в табл. 3 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы с пневмонией (* – при $p < 0,05$) и контрольной группы (+ – при $p < 0,05$, ++ – при $p < 0,01$).

время существует мнение, согласно которому экспрессия HLA-DR на моноцитах не всегда отражает особенности течения посттравматического периода и достоверно не отличается у пациентов с наличием и отсутствием синдрома полиорганной недостаточности, системного воспалительного ответа. Следовательно, при снижении экспрессии HLA-DR на моноцитах возможно сохранение ими способности презентировать бактериальные антигены Т-лимфоцитам. При этом не исключается возможность использования показателя для идентификации провоспалительной и противовоспалительной иммунологических фаз [17]. Согласно полученным нами результатам, в течение первых суток после сочетанной травмы отмечалось достоверное снижение экспрессии HLA-DR на моноцитах, более выраженное в группе с посттравматическим периодом, осложненным пневмонией.

Важнейшую роль в патогенезе травматической болезни играют натуральные киллеры, участвуя в воспалительных реакциях посредством киллинга, а также синтеза цитокинов, активирующих новых участников иммунной защиты. По данным литературных источников, в ближайшие сроки после тяжелой травмы на фоне лимфопении обычно наблюдается уменьшение популяции НК-клеток [12, 14]. Выраженные ранние изменения со стороны натуральных киллеров у пациентов с тяжелой травмой связывают с развитием осложнений [16]. Согласно результатам наших исследований, относительное и абсолютное содержание CD3⁺CD16⁺CD56⁺ в группе с пневмонией достоверно превышало значения группы с отсутствием осложнений, что можно объяснить массивным поступлением в кровотоки бактериальных антигенов. При этом абсолютные значения показателя в обеих группах с сочетанной травмой были достоверно ниже показателей контрольной группы (см. табл. 2).

Наиболее многочисленными лейкоцитами, обнаруживаемыми в травмированных тканях, являются нейтрофильные гранулоциты, относящиеся к наиболее мобильной популяции клеток врожденного иммунитета и играющие важную роль в противоинфекционной защите. Согласно литературным данным, пик активности полиморфно-ядерных лейкоцитов, начинающих активно мигрировать в очаги воспаления, наступает через 3–4 часа после травмы. Далее происходит снижение ФАН, а присоединение инфекции подавляет ее еще сильнее, что сопровождается уменьшением ФП и ФЧ (см. табл. 2). Наряду с этим увеличивается поступление в кровотоки незрелых форм гранулоцитов [1, 4]. Количество лейкоцитов при этом возрастает, увеличиваются

абсолютные значения фагоцитарных показателей КАФ и АФП.

Снижение поглотительной активности нейтрофилов нами выявлено в обеих группах, межгрупповых отличий в отношении ФЧ не отмечалось. ФП в группе с неосложненным посттравматическим периодом достоверно не отличался от значений контрольной группы, а в группе с пневмонией был достоверно ниже. Согласно полученным данным, абсолютные значения фагоцитарных показателей (КАФ и АФП) в обеих группах достоверно превышали значения контроля, более выраженными были изменения в группе с пневмонией.

Известно, что в ближайшие сутки после травмы, несмотря на преобладание незрелых форм гранулоцитов, в достаточной мере еще не обладающих всеми свойствами зрелых клеток, нейтрофильные фагоциты увеличивают выработку активных форм кислорода [4, 8]. Согласно результатам наших исследований, в обеих группах с сочетанной травмой прослеживалась активация кислородозависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов: увеличивались значения как спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста. В обеих группах отмечалось повышение кислородозависимой лизосомальной киллинговой активности нейтрофилов, что проявлялось увеличением активности миелопероксидазы (см. табл. 2). При этом статистически значимых межгрупповых отличий мы не обнаружили.

Как известно, свои бактерицидные и цитотоксические функции нейтрофилы могут осуществлять путем классического фагоцитоза, но не меньшее значение для поддержания гомеостаза имеет и внешний киллинг, а именно способность нейтрофилов образовывать сетеподобные структуры путем выброса во внеклеточное пространство нитей ДНК. Известно, что интенсивность образования NET напрямую зависит от активности инфекционного процесса и кислородозависимого метаболизма нейтрофильных фагоцитов. К факторам, способствующим активации внешнего киллинга нейтрофилов, относится массивное травматическое повреждение тканей [15].

В отношении нейтрофильных ловушек у пациентов с сочетанной травмой нами было выявлено следующее: содержание NET при неосложненном течении посттравматической болезни было достоверно ниже, чем в группе с пневмонией (табл. 3). В контрольной группе ранние стадии NET не определялись, а единичные ловушки были представлены зрелыми формами. В обеих группах с сочетанной травмой определялись NET на ранних стадиях развития. У пациентов с не-

Таблица 3

Содержание NET в периферической крови пациентов с сочетанной травмой

Содержание NET	Без осложнений	Группа с пневмонией	Контрольная группа
Всего, %	8,8 ± 1,0* ⁺	11,6 ± 1,9 ⁺⁺	1,0 ± 0,2
Всего, 10 ⁹ /л	0,76 ± 0,09	1,29 ± 0,09	0,03 ± 0,00
Стадия 1а, %	3,16 ± 0,8* ⁺	2,00 ± 0,17 ⁺	0
Стадия 1а, 10 ⁹ /л	0,27 ± 0,07	0,24 ± 0,09	0
Стадия 1б, %	2,50 ± 1,00 ⁺	2,70 ± 0,65 ⁺	0
Стадия 1б, 10 ⁹ /л	0,22 ± 0,01	0,30 ± 0,03	0
Зрелая NET, %	3,16 ± 0,36* ⁺	7,00 ± 1,80 ⁺⁺	1,0 ± 0,2
Зрелая NET, 10 ⁹ /л	0,27 ± 0,04* ⁺	0,76 ± 0,09 ⁺⁺	0,03 ± 0,00

Примечание. Стадия 1а: внутри нейтрофила визуализируются отдельные вакуоли на фоне хроматина, имеющего плотную структуру и распределенного по всей внутренней поверхности клетки. Хроматин начинает приобретать сетчатую структуру, при этом оболочка клетки остается плотной. Стадия 1б: хроматин занимает всю внутреннюю поверхность клетки, имеет сетчатую структуру, вакуоли не просматриваются, клетка теряет округлую форму, оболочка нейтрофила истончается, ее толщина становится неравномерной, на поверхности оболочки визуально определяются выпячивания, однако выхода волокон ДНК еще не наблюдается. Зрелая NET: хроматин в виде сети выбрасывается во внеклеточное пространство [7].

осложненным посттравматическим периодом отмечалось более активное образование NET на начальном этапе нетоза (стадия 1а). В группе с пневмонией преобладали зрелые формы NET, что объяснялось стимулирующим влиянием патогенной микрофлоры на фоне усиливающейся кислородозависимой метаболической активности нейтрофилов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие на сегодняшний день иммунологические методы исследования в травматологии более ориентированы на сравнение изменений параметров иммунограммы с физиологической нормой и без учета фаз иммунного ответа. Вместе с тем более корректным представляется ориентация на показатели, характеризующие развитие адаптационной реакции иммунной системы на травму. Раннее прогнозирование инфекционных осложнений при этом важно в плане определения тактики ведения пациента.

Согласно полученным нами данным, уже в ближайшем посттравматическом периоде часть исследуемых показателей врожденного иммунитета имела статистически значимые отличия в группах с наличием и отсутствием инфекционных осложнений. Индуктивная фаза иммунного ответа при отсутствии осложнений характеризовалась умеренным лейкоцитозом, умеренным снижением количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺, уменьшением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II на моноцитах не ниже 55 %, активацией кислородозависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, уме-

ренным увеличением количества NET, представленных как ранними, так и зрелыми формами.

Выраженное уменьшение экспрессии HLA-DR на моноцитах (ниже 50 %), выраженное увеличение количества NET с существенным перевесом в сторону зрелых форм наблюдалось в группе с пневмонией. Следовательно, данные показатели врожденного иммунитета можно использовать в качестве дополнительных прогностических критериев развития инфекционных осложнений, в частности пневмонии, у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М.: БИНОМ, 2008. 240 с.
2. Булава Г.В., Абакумов М.М., Боровкова Н.В. и др. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией // Вестн. хирургии. 2009. 168. (3). 10–16.
2. Гончаров С.Ф., Быстров М.В., Кудрявцев Б.Л. и др. Клинические рекомендации по медицине катастроф (оказание медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях) // Мед. катастроф. 2013. (3). 33–35.
4. Гуманенко Е.К., Козлова В.К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 608 с.
5. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Изд-во РАМН, 2009. 208 с.

6. Иванов П.А. Проблемы лечения сочетанной травмы // Неотлож. мед. помощь. 2014. (4). 7–8.
7. Кузнецова Е.И., Чепелева М.В., Чезуров О.К. и др. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с остеоартрозом и исходом эндопротезирования тазобедренного сустава // Сиб. науч. мед. журн. 2016. 36. (6). 60–64.
8. Рулева Н.Ю., Звягинцева М.А., Дугин С.Ф. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение // Соврем. наукоемк. технол. 2007. (8). 11–14.
9. Чепелева М.В., Кармацких О.Л., Мартель И.И. Иммунологическая динамика при лечении пациентов с открытыми переломами конечностей методом чрескостного остеосинтеза // Клин. лаб. диагност. 2005. (10). 39–39.
10. Чепелева М.В. Экспрессия молекул главного комплекса тканевой совместимости класса II на моноцитах как прогностический критерий развития гнойно-воспалительных процессов на этапах хирургического лечения // Клин. медицина. 2016. 94. (5). 379–382.
11. Черный В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики // Внутр. мед. 2007. (2). 12–23.
12. Barkhausen T., Frerker C., Pütz C. et al. Depletion of NK cells in a murine polytrauma model is associated with improved outcome and a modulation of the inflammatory response // Shock. 2008. 30. (4). 401–410.
13. Galbraith N., Walker S., Galandiuk S. et al. The significance and challenges of monocyte impairment: For the ill patient and the surgeon // Surg. Infect. 2016. 17. (3). 303–312.
14. Hua R., Zhang Y., Chen F. et al. Decreased levels of perforin-positive lymphocytes are associated with posttraumatic complications in patients with major trauma // Injury. 2014. 45. (12). 2089–2095.
15. Liu F.C., Chuang Y.H., Tsai Y.F. et al. Role of neutrophil extracellular traps following injury // Shock. 2014. 41. (6). 491–498.
16. Manson J., Cole E., De'Ath H.D. et al. Early changes within the lymphocyte population are associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients // Crit Care. 2016. 7. (20). 176.
17. Vester H., Dargatz P., Huber Wagner S. et al. HLA-DR expression on monocytes is decreased in polytraumatized patient // Eur. J. Med. Res. 2015. 16. (20). 84.
18. West S.D., Ziegler A., Brooks T. et al. An FcγRIIa polymorphism with decreased C-reactive protein binding is associated with sepsis and decreased monocyte HLA-DR expression in trauma patients // Trauma Acute Care Surg. 2015. 79. (5). 773–781.

CONGENITAL IMMUNITY VALUES IN THE INDUCTIVE PHASE OF IMMUNE RESPONSE OF PATIENTS WITH CONCOMITANT INJURY

**Marina Vladimirovna CHEPELEVA, Sergey Vladimirovich LYULIN,
Elena Ivanovna KUZNETSOVA, Andrey Sergeevich SVIRIDENKO**

*Russian Ilizarov Scientific Centre «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of Minzdrav of Russia
640014, Kurgan, Mariya Ul'yanova str., 6*

The values of congenital immunity were investigated in the first day after severe concomitant injury in 10 patients with uncomplicated posttraumatic period, as well as in 9 patients with pneumonia developed within 3.0 ± 1.0 days after injury. The inductive phase of immune response in patients with favorable course of posttraumatic period was characterized by moderate leukocytosis, moderate decrease in the number of $CD3^+CD16^+CD56^+$, down-regulation of the molecules of Class II major histocompatibility complex on monocytes not lower than 55 %, activation of oxygen-dependent metabolism of neutrophil granulocytes, moderate increase in the number of neutrophil extracellular traps (NET), presented as both early and mature forms. In the group with pneumonia the marked decrease in HLADR expression on monocytes (below 50 %), marked increase in NET number with a significant superiority towards mature forms. Therefore, these values of congenital immunity can be used as additional prognostic criteria of infection complication development in patients with concomitant injuries in the coming day after injury.

Key words: concomitant injury, congenital immunity, pneumonia.

Chepeleva M.V. – candidate of medical sciences, senior researcher of clinical laboratory of microbiology and immunology, e-mail: Vladi_2000@hotmail.ru

Lyulin S.V. – doctor of medical sciences, head of scientific and clinical laboratory of multiple, combined and combat trauma, e-mail: sergeilulin@gmail.com

Kuznetsova E.I. – junior researcher of clinical laboratory of microbiology and immunology, e-mail: citoz@mail.ru

Sviridenko A.S. – junior researcher of scientific and clinical laboratory of multiple, combined and combat trauma, e-mail: docsviridenko@gmail.com

ТИП ЛИЧНОСТИ Д У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: МЕХАНИЗМЫ НЕГАТИВНОГО ВЛИЯНИЯ И ПРОГРАММЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Юлиана Владимировна ЗАЛЕССКАЯ, Айнагуль Сексеналиевна ДЖУМАГУЛОВА

*Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова
Минздрава Кыргызской Республики
720040, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3*

В статье представлены современные данные о типе личности Д, при котором индивидуумы испытывают отрицательные эмоции, но подавляют их выражение при социальном взаимодействии. Отражены потенциальные биологические и поведенческие пути негативного влияния типа Д, а также приведен обзор существующих программ вмешательства у лиц с ишемической болезнью сердца. Необходимы дальнейшие исследования по разработке единого формата интервенции с оценкой эффективности и влияния на прогноз у больных с ишемической болезнью сердца и типом личности Д.

Ключевые слова: тип личности Д, ишемическая болезнь сердца, биологические механизмы, поведенческие механизмы, программа вмешательства.

Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) как в Кыргызской Республике, так и в странах ближнего и дальнего зарубежья продолжает оставаться на высоком уровне [1, 22]. К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база о негативном влиянии психологических факторов риска на течение и прогноз у больных с данной патологией. Относительно недавно идентифицированный тип личности Д показан как потенциальный фактор риска неблагоприятного прогноза, повышенного уровня заболеваемости и смертности у лиц с ИБС [19].

Конструкция типа Д включает в себя две основные характеристики – негативную возбудимость и социальное подавление, при которых индивидуумы испытывают негативные эмоции, однако сдерживают их выражение при социальном взаимодействии. Изначально эта личностная конструкция была разработана бельгийскими исследователями с целью идентификации риска развития социальных и эмоциональных сложностей у кардиологических пациентов, при этом выявлена ее ассоциация с другими психосоциальными факторами риска (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, жизненное истощение). Результаты дальнейших исследований показали взаимосвязь типа Д с высоким уровнем заболеваемости, смертности, низ-

ким уровнем качества жизни, при этом в 3 раза выше оказался риск неблагоприятного прогноза у лиц с ИБС [5]. Другие исследования продемонстрировали, что влияние типа Д на неблагоприятный исход не зависит от таких биомедицинских риск-факторов, как артериальная гипертензия, тяжесть ИБС в результате многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий, функция левого желудочка [20].

Согласно классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-IV, тип личности Д подходит для диагноза «психологические факторы, негативно влияющие на состояние здоровья» (раздел 316). В соответствии с этой классификацией диагностическая категория типа Д отрицательно влияет на течение сердечно-сосудистого заболевания, его лечение, а также на взаимоотношения с медицинским персоналом [7]. Для выявления типа Д в клинической практике используется короткая и легко подсчитываемая шкала DS-14 [6].

Несмотря на большую клиническую значимость типа личности Д для больных ИБС, в настоящее время еще не разработаны единые принципы стратегии вмешательств, с тем чтобы минимизировать неблагоприятное влияние негативных эмоций на сердечно-сосудистые исходы и прогноз.

*Залеская Ю.В. – к.м.н., зав. отделением коронарной болезни сердца и атеросклероза, старший научный сотрудник отдела общей терапии, e-mail: jzaleskaya@gmail.com
Джумагулова А.С. – д.м.н., директор, e-mail: nccim@elcat.kg*

Потенциальные механизмы влияния типа личности Д на развитие заболевания. Важным шагом к разработке оптимальной схемы интервенции является понимание основных патофизиологических механизмов воздействия личностного типа Д. Патофизиологические пути, связывающие особенности личности и развитие сердечно-сосудистой патологии, до конца не изучены, хотя существуют убедительные данные о возможных механизмах, объясняющих увеличение заболеваемости и смертности от ИБС у больных с типом Д. Неблагоприятное влияние типа личности Д имеет биологическую и поведенческую основу. Биологические механизмы реализуются через дисфункцию нейроэндокринной системы и нарушение эмоциональных процессов в головном мозге, автономную дисрегуляцию сердечно-сосудистой системы, дисфункцию цитокиновой оси, снижение числа стволовых клеток костного мозга, развитие окислительного стресса. В последние годы в литературе также появились данные о генетической предрасположенности к формированию типа личности Д.

Нейроэндокринный механизм связан с гиперреактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Тип Д ассоциируется с высокой кортизоловой реактивностью в ответ на стресс и увеличенным уровнем кортизола при пробуждении и в дневное время у больных с ИБС [23]. Тип Д также коррелирует с различной активностью миндалевидного тела в ответ на эмоциональные выражения лица и жесты (устрашающие и спокойные). Эмоционально-спровоцированная стимуляция миндалевидного тела головного мозга отстутствует у индивидуумов с типом Д [4].

Лица с типом Д имеют тенденцию воспринимать межличностные взаимодействия как стресс, в ответ на который происходит прямое биологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему через стимуляцию физиологической реактивности. В экспериментальных исследованиях по воспроизведению стресса тип Д связан с автономной дисрегуляцией, проявляющейся повышенной сердечно-сосудистой реактивностью (увеличение частоты сердечных сокращений, уровня систолического и диастолического артериального давления, сердечного выброса) и снижением вариабельности сердечного ритма [14]. При этом в контексте двух составляющих типа Д социальное подавление ассоциируется с более высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением, в то время как негативная возбудимость ведет к сниженной вариабельности сердечного ритма. У мужчин с типом Д по сравнению с женщинами имеется взаимосвязь с более высокими показателями сердечного выброса.

Кроме того, у больных с ИБС тип Д независимо ассоциируется с увеличением времени восстановления частоты сердечных сокращений и частоты встречаемости желудочковых аритмий после физической нагрузки. В свою очередь, показатели чрезмерной симпатической и недостаточной парасимпатической модуляции сердечного ритма являются предикторами неблагоприятного прогноза у лиц с ИБС [7].

У больных с ИБС увеличение уровня маркеров воспаления увеличивает риск неблагоприятных исходов. Имеются данные, что тип Д может вызывать цитокиновую дисрегуляцию, повышая риск развития атеросклеротического процесса. В недавно проведенном исследовании у лиц с ИБС в сочетании с типом Д выявлен достоверно более высокий уровень продукции макрофагами супероксидного анион-радикала, что может играть ключевую роль в развитии атеросклероза и вести к увеличению уровня заболеваемости и смертности [32]. Тип Д также ассоциируется с гиперпродукцией таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы 1-го и 2-го типов, интерлейкин-6 у больных с сердечной недостаточностью. Предполагается, что повышенный уровень фактора некроза опухоли α может вызывать супрессию стволовых клеток костного мозга, что играет роль в нарушении поддержания целостности сосудистой стенки. В других исследованиях по изучению сердечной недостаточности у лиц с ИБС показана связь типа Д с возрастанием содержания маркеров окислительного стресса (увеличением активности ксантиноксидазы) и со снижением более чем на 50 % количества стволовых клеток [26]. Эти исследования являются многообещающими, но существует необходимость в дальнейшем фокусировании на нейроэндокринные и иммунологические механизмы, которые могут продвинуть вперед наше понимание биологических путей в неклинических популяциях.

С другой стороны, ИБС и ее лечение также могут привести к дистрессу [21], однако наличие типа Д не может быть объяснено только влиянием сердечно-сосудистого заболевания, так как у здоровых индивидуумов с типом личности Д также документировано большинство таких биологических механизмов, как увеличение кортизоловой реактивности в ответ на стресс, более высокий уровень частоты сердечных сокращений, возрастание стрессовой сердечно-сосудистой реактивности, снижение вариабельности сердечного ритма, увеличение концентрации С-реактивного протеина, уменьшение количества стволовых клеток костного мозга [7].

Хотя исследования по генетической взаимосвязи и наследственности единичны, они продвигают вперед понимание биологической основы личностной конструкции Д. Установлено, что наследственная предрасположенность к типу Д составляет примерно 52 %, при этом негативная возбудимость может быть наследственно детерминирована аддитивными генетическими факторами, в то время как социальное ингибирование передается неаддитивными или доминирующими генетическими факторами [12]. Следует подчеркнуть, что генетические факторы вносят вклад в стабильность типа Д, в то время как факторы окружающей среды могут вызывать изменения в характеристиках данного личностного типа с течением времени. Поэтому поведенческая интервенция является приемлемой и полезной для такой категории больных [13].

Тип личности Д также может провоцировать развитие заболевания сердца опосредованно через поведенческие пути. Поведенческие механизмы, ассоциирующиеся с типом Д, включают нездоровый образ жизни (неправильное питание, гиподинамия, курение, употребление алкоголя), низкую податливость к медикаментозной терапии, пассивный копинг-стиль поведения, нежелание и отказ обращаться за консультацией к врачам, что может ухудшать взаимодействие медицинского персонала и пациента в клинической практике [25, 27]. При этом одним из механизмов, объясняющих склонность к нездоровому образу жизни и низкой податливости к терапии у лиц с типом Д, является низкая самооценочность (неверие в эффективность собственных действий, отсутствие активных действий в сложной жизненной ситуации), что в общем приводит к неблагоприятным клиническим исходам и низкой самооценке. Такие пациенты не выполняют рекомендаций по ведению здорового образа жизни, склонны реже проходить регулярные медицинские осмотры. Общение с врачом может быть затруднено из-за запрещенного межличностного стиля поведения [28]. Поэтому необходимо включать в программу интервенции мероприятия по улучшению самооценочности, с тем чтобы улучшить податливость к поведенческой и медикаментозной терапии у пациентов с типом Д [27]. Парадоксально, что пациенты с сердечной недостаточностью в сочетании с типом Д испытывают больше кардиологических симптомов, но меньше консультируются с врачом по поводу этих симптомов. У лиц с ИБС тип Д также является предиктором плохой податливости к лечению после перенесенного инфаркта миокарда [30]. В свою очередь у пациентов с хронической сердечной не-

достаточностью плохая податливость коррелирует с негативной возбудимостью [29].

Лица с типом Д более уязвимы к стрессам, используют пассивные копинг-стратегии и не обращаются за квалифицированной помощью к психологам [16]. Кроме того, при наличии типа личности Д чаще отмечается кластерное сочетание с другими психосоциальными факторами риска (депрессия, тревога, низкий социально-экономический статус, социальная изоляция, посттравматическое стрессовое расстройство), что также может ухудшать прогноз у пациентов с ИБС [15].

Программы лечебно-профилактических вмешательств у пациентов с ИБС в сочетании с типом личности Д. Имеющаяся доказательная база, объясняющая аспекты негативного воздействия типа личности Д, открывает пути для разработки и оптимизации программы лечебно-профилактических вмешательств у больных с ИБС. Пациенты с установленным диагнозом ИБС имеют дополнительный плюс, если программа включает специфическую интервенцию в отношении психосоциальных факторов риска, в том числе типа личности Д [24]. Однако в настоящее время нет клинических исследований, подтверждающих влияние программы интервенции у лиц с типом Д на риск неблагоприятных исходов. Показано, что тип Д стабилен с течением времени, однако профилактические мероприятия способны улучшить показатели физического и ментального статуса здоровья, защитить от дальнейшего негативного эффекта и улучшить выживаемость у лиц с ИБС [7].

Исследования по изучению эффективности лечебно-профилактических вмешательств у больных с ИБС в сочетании с типом Д немногочисленны. Основными компонентами программ были физические упражнения, обучение пациентов, психологические вмешательства и индивидуальное консультирование.

Регулярные аэробные упражнения положительно влияют на большинство как биологических компонентов типа Д (дизрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, автономная дизрегуляция сердечно-сосудистой системы, цитокиновая дизрегуляция, выраженность окислительного стресса), так и поведенческих, а также снижают уровни традиционных факторов риска [8]. Поскольку тип личности Д формируется медленно в течение длительного периода времени, начиная с детства, комплекс физических тренировок по данным литературы должен быть более 12 недель, причем предпочтительнее проводить длительный комплекс умеренных тренировок по сравнению с коротким курсом

интенсивных нагрузок [8]. Так, при проведении кардиореабилитации в течение 12 недель у больных с ИБС с наличием типа Д и без него не выявлено достоверных различий в показателях максимальной аэробной мощности, во времени восстановительного периода, в показателях фракции выброса, уровнях социального подавления и негативной возбудимости. По данным других исследований, в результате физических тренировок в течение трех месяцев отмечено достоверное уменьшение значений шкалы DS-14, повышение уровня качества жизни [11]. Получены данные о достоверном уменьшении сопутствующих психологических факторов риска (тревоги, депрессии) на фоне 3-месячной программы реабилитации с включением физических тренировок [20].

По данным результатов 10-месячной программы реабилитации, включающей физические тренировки 3 раза в неделю с выполнением 10-минутной растяжки, ходьбы и бега на тредмиле длительностью до 40 мин с достижением 60–70 % от максимальной частоты сердечных сокращений, упражнений на расслабление в течение 20 мин с применением глубокого диафрагмального дыхания с выдохом, удлиненным в 2 раза, у лиц с типом Д произошло достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6). Учитывая, что интерлейкин-6 стимулирует выработку С-реактивного протеина и фибриногена и ассоциируется с повышенной смертностью от ИБС, а фактор некроза опухоли α связан с повторными кардиальными событиями после перенесенного инфаркта миокарда и увеличенной смертностью, внедрение программы физических тренировок в программу интервенции у больных с коронарной болезнью сердца в сочетании с типом Д имеет большое значение для снижения частоты неблагоприятных исходов [10].

В литературе акцентируется важность проведения мультидисциплинарного вмешательства, несущего в себе дополнительный эффект снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, который может быть обусловлен не только контролем над традиционными риск-факторами, выполнением комплекса физических тренировок, но и улучшением психологического профиля (снижением уровней социального подавления и негативной возбудимости при типе Д, уровня депрессии и тревоги). Исследования по оценке эффективности психологических вмешательств у больных с ИБС и типом Д единичны. В рамках такой программы в качестве компонента стресс-менеджмента изучена эффективность биологической обратной связи у больных с ИБС в сочетании с типом Д. Методика

представляет собой одну из разновидностей саморегулирующей терапии, направленной на оптимизацию функционирования одной из биологических мишеней типа Д – автономной нервной системы пациента. Больной обучается методике абдоминального дыхания с фазами глубокого и медленного вдоха и выдоха с частотой до 6 раз в минуту под контролем специального устройства (дыхательного метронома) [3]. Показано, что именно такая частота дыхания, именуемая резонансной респираторной частотой, максимизирует вариабельность сердечного ритма у больных с ИБС [17]. Учитывая, что снижение вариабельности сердечного ритма ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистыми событиями, включение методики биологической обратной связи как компонента стресс-менеджмента в комплекс реабилитационных мероприятий у больных с ИБС в сочетании с типом Д имеет потенциальную практическую значимость и требует дальнейших исследований.

Представляется спорным, могут ли лица с типом Д научиться новому стилю поведения с целью снижения общего уровня дистресса. Предыдущие исследования показали, что использование психотерапии, тренингов по социальным навыкам, стресс-менеджмент, релаксирующие тренинги могут снизить стресс и улучшить способность выражать свои эмоции по отношению к другим людям. Предполагается, что обучение управлению стрессом, включая навыки общения и разрешения проблем, могут улучшить профиль риска и состояние здоровья пациентов. Возможно, что для пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и типом Д строгое тщательное мониторингирование клинического состояния и агрессивное вмешательство в отношении сопутствующих факторов риска способны улучшить статус здоровья. Польскими исследователями оценены результаты тестирования по опросу удовлетворенностью жизнью у 89 пациентов с типом Д, перенесших острый инфаркт миокарда. Социальное подавление было идентифицировано как предиктор худшего качества жизни. В связи с этим у лиц с типом Д после перенесенного инфаркта миокарда в программу реабилитации необходимо включать мероприятия по копингу со стрессом и негативными эмоциями, что поможет увеличить открытость к людям, осознание и оценку социальной поддержки и развитие возможности выражения эмоций [18]. Копинг представляет собой осознанное адаптивное поведение, направленное на преодоление стрессовой ситуации. Интегративные копинг-стратегии подразумевают пересмотрение взглядов и построение оптимистического отношения к болезни и ее лечению,

мобилизацию с целью поиска источника реальной информационной и эмоциональной поддержки (врачи, семья, друзья), а также поддерживающей социальной сети (в том числе группы поддержки пациентов с похожими проблемами, руководимой специалистом-психологом). Так называемый конфронтационный копинг включает привитие навыков разрешения проблем и получение пациентом знаний о коронарной болезни сердца, принципах самопомощи и самоконтроля, принятие совместного с врачом решения об обследовании и лечении. Применение копинг-стратегий у больных с ИБС в сочетании с типом личности Д способствует улучшению самооэффективности и податливости к терапии [31].

По данным многоцентрового рандомизированного исследования SPIRR-CAD была проведена пошаговая (ступенчатая) стратегия психологического вмешательства среди 570 больных с ИБС. В контрольной группе проводился однократный сеанс психотерапии. В группе вмешательства ступенчатая терапия на начальном этапе включала три сеанса индивидуальной поддерживающей психотерапии. В дальнейшем лицам с выявленной депрессией проводилась комбинированная психодинамическая и когнитивно-поведенческая групповая терапия (25 занятий). Психодинамическая терапия базировалась на достижении понимания психотерапевтом динамики психической жизни индивида с целью достижения постепенного осознания пациентом ранее неосознаваемых проблем и конфликтов. Когнитивно-поведенческая терапия была направлена на изменение нецелесообразных мыслей и убеждений больного, а также дисфункциональных стереотипов его мышления и восприятия. По результатам 18-месячного наблюдения применение ступенчатой психотерапии по сравнению с однократным сеансом оказалось наиболее эффективным в отношении депрессии у больных с ИБС в сочетании с типом личности Д [9].

Расширенные реабилитационные мероприятия (стресс-менеджмент, увеличение физической активности, пребывание в «гостинице для пациентов» после выписки из стационара, уроки приготовления здоровой пищи) по сравнению с обычной реабилитацией, проведенные у 224 больных с ИБС в сочетании с типом Д в течение одного года, позволили снизить уровни негативной возбудимости и социального подавления, симптомы тревоги и депрессии, улучшить качество жизни [11].

Таким образом, идентификация типа личности Д необходима для выявления пациентов, имеющих высокий риск хронического дистресса и неблагоприятного прогноза. Лечебно-профилакти-

ческая модель для больных с ИБС должна быть комплексной, направленной на нужды пациента с учетом индивидуального личностного подхода. С целью уменьшения негативного влияния типа личности Д на течение и прогноз ИБС рекомендуется проведение мультимодального поведенческого вмешательства, направленного на увеличение самооэффективности и податливости к терапии, а также обучение навыкам здорового образа жизни, включение мероприятий по стресс-менеджменту (навыки общения, разрешения проблем, выработка активного копинг-стиля), комплекс физических тренировок. При наличии сопутствующей тревоги и депрессии необходимы психотерапия и медикаментозное лечение по показаниям. Предварительные результаты исследований показали, что проведение программы интервенции может значительно улучшить психологический статус (снизить уровень тревоги и депрессии), улучшить физическое функционирование и качество жизни у лиц с ИБС и типом Д. Данные по необходимой продолжительности, частоте и длительности каждой сессии вмешательства еще не установлены, поэтому определение оптимального формата интервенции с оценкой влияния на прогноз для больных с ИБС в сочетании с типом личности Д требует дальнейших исследований [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Центр.-Азиат. мед. журн. 2012. 8. (1). 9–12.
2. Cao X., Wong E.M., Chow Choi K. et al. Interventions for cardiovascular patients with type D personality: A systematic review // Worldviews Evid. Based Nurs. 2016. 13. (4). 314–323.
3. Klimov D., Lysy C., Berteau S. et al. Biofeedback on the heart rate variability in cardiac rehabilitation: practical feasibility and psycho-physiological effects // Acta Cardiol. 2014. 69 (3). 299–307.
4. De Gelder B., van de Riet W.A., Grèzes J. et al. Decreased differential activity in the amygdala in response to fearful expressions in Type D personality // Neurophysiol Clin. 2008. 38 (3). 163–169.
5. Dennolet J., Schiffer A.A., Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the Type D (distressed) personality profile // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2010. 3. (5). 546–557.
6. Dennolet J. DS-14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition and type D personality // Psychosom. Med. 2005. (67). 89–97.
7. Dennolet J., Conraads V. Type D personality and vulnerability to adverse outcomes in heart disease // Cleveland. Clin. J. Med. 2011. 78. 13–19.

8. Gayda M., Brun C., Juneau M. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008. 18. 142–151.
9. Herrmann-Lingen C., Beutel M.E., Bosbach A. et al. A Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risk in Coronary Artery Disease (SPIRR-CAD): Results of an observer-blinded, multicenter, randomized trial in depressed patients with coronary artery disease // *Psychosom. Med.* 2016. 78. (6). 704–715.
10. Hur S., Han G.S., Cho B.J. Changes in glucose, TNF- α and IL-6 blood levels in middle-aged women associated with aerobic exercise and meditation training // *J. Phys. Ther. Sci.* 2014. 26. (12). 1933–1936.
11. Karlsson M.R., Edström-Plüss C., Held C. et al. Effects of expanded cardiac rehabilitation on psychosocial status in coronary artery disease with focus on type D characteristics // *J. Behav. Med.* 2007. 30. (30). 253–261.
12. Kupper N., Denollet J., de Geus E.J. et al. Heritability of type-D personality // *Psychosom. Med.* 2007. 69. (7). 675–681.
13. Kupper N., Boomsma D.I., de Geus E.J. et al. Nine-year stability of type D personality: contributions of genes and environment // *Psychosom. Med.* 2011. 73. (1) 75–82.
14. Kupper N., Denollet J., Widdershoven J. et al. Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients // *Int. J. Psychophysiol.* 2013. 90. (1). 44–49.
15. Mols F., Martens E.J., Denollet J. et al. Type D personality and depressive symptoms are independent predictors of impaired health status following acute myocardial infarction // *Heart.* 2010. 96. 30–50.
16. Moryś M.J., Bellwon J., Jeżewska M. et al. The evaluation of stress coping styles and type D personality in patients with coronary artery disease // *Kardiol. Pol.* 2015. 73. (7). 557–566.
17. Nolan R.P., Jong P., Barry-Bianchi S.M. et al. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapy on the heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008. 15. 386–396.
18. Ogińska-Bulik N. Type D personality and quality of life in subjects after myocardial infarction // *Kardiol. Pol.* 2014. 72. (7). 624–630.
19. Pedersen S.S., Denollet J., Ong A.T. et al. Impaired health status in Type D patients following PCI in the drug eluting stent era // *Int. J. Cardiol.* 2007. 14. (3). 358–365.
20. Pelle A.J., Schiffer A.A., Smith O.R. et al. Inadequate consultation behavior modulates the relationship between type D personality and impaired health status in chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* 2010. 142. 65–71.
21. Pogosova N., Saner H., Pedersen S.S. et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015. 22. (10). 1290–1306.
22. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2012. 125. 2–220.
23. Spindler H., Kruse C., Zwisler A.D. et al. Increased anxiety and depression in Danish cardiac patients with a Type D personality: crossvalidation of the Type D scale (DS 14) // *Int. J. Behav. Med.* 2009. 16. 98–107.
24. Stauber S., Schmid J.P., Saner H. et al. A comparison of psychosocial risk factors between 3 groups of cardiovascular disease patients referred for outpatient cardiac rehabilitation // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2012. 32. (4). 175–181.
25. Svansdottir E., Denollet J., Thorsson B. et al. Association of type D personality with unhealthy lifestyle, and estimated risk of coronary events in the general Icelandic population // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013. 20. (2). 322–330.
26. Van Craenbroek E.M., Denollet J., Paelinck B.P. et al. Circulating CD34+KDR+endothelial progenitor cells are reduced in chronic heart failure patients as a function of Type D personality // *Clin. Sci.* 2009. 117. 165–172.
27. Wu J.R., Song E.K., Moser D.K. Type D personality, self-efficacy, and medication adherence in patients with heart failure—A mediation analysis // *Heart Lung.* 2015. 44. (4). 276–281.
28. Wiencierz S., Williams L. Type D personality and physical inactivity: The mediating effects of low self-efficacy // *J. Health Psychol.* 2016. 21. (2). 270–276.
29. Wu J.R., Moser D.K. Type D personality predicts poor medication adherence in patients with heart failure in the USA // *Int. J. Behav. Med.* 2014. 21. (5). 833–842.
30. Williams L., O'Connor R.C., Grubb N. et al. Type D personality predicts poor medication adherence in myocardial infarction patients // *Psychol. Health.* 2011. 26. (6). 703–712.
31. Xiao-nan Y., Zhansheng C., Jianxin Z. et al. Coping mediates the association between type D personality and perceived health in Chinese patients with coronary heart disease // *Int. J. Behav. Med.* 2011. 18. (3). 277–284.
32. Zuccarella-Hackl C., von Känel R., Thomas L. et al. Higher macrophage superoxide anion production in coronary artery disease (CAD) patients with Type D personality // *Psychoneuroendocrinology.* 2016. 2. (68). 186–193.

TYPE D PERSONALITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: MECHANISMS OF NEGATIVE INFLUENCE AND INTERVENTIONAL PROGRAMMES

Yuliana Vladimirovna ZALESSKAYA, Aynagul Seksenaliyeva DZHUMAGULOVA

*National Center of Cardiology and Therapy n.a. M. Marrakhimov of Minzdrav of the Kyrgyz Republic
720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togolok Moldo str., 3*

The modern data on type D personality when persons feel negative emotions but inhibit them in social interaction are presented in the article. The plausible biological and behavioral pathways of type D negative influence are summarized as well the review of current interventional programme in persons with ischemic heart disease is reported. There is necessity in further investigations on elaboration of the integrated format of intervention along with the evaluation of its efficiency and influence on prognosis in patients with ischemic heart disease and type D personality.

Key words: type D personality, ischemic heart disease, biological mechanisms, behavioral mechanisms, interventional program.

Zallesskaya Yu.V. – candidate of medical sciences, head of the coronary heart disease and atherosclerosis department, senior researcher of the general medicine department, e-mail: jzallesskaya@gmail.com

Dzhumagulova A.S. – doctor of medical sciences, director of the national centre of cardiology and internal medicine, e-mail: nccim@elcat.kg