2012
ТОМ III
Выпуск 2

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850
Key title: Pediatr (Sankt-Peterburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ООО «Издательство Н-Л»

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
http:// www. pediatr.gpma.ru
http:// www. nauka.gpma.ru
http://www.elibrary.ru

Издатель, учредитель:
ООО «Издательство Н-Л»
Родин В. Г. (генеральный директор)
Багрова Т. И. (выпускающий редактор)
Донченко Е. А. (верстка)
Думова Е. Н. (корректор)

Адрес: Автовская ул., 17, 1-й этаж, Санкт-Петербург, 198152;
тел./факс: (812) 784-97-51;
e-mail: nl@n-l.ru

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 13
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО «Издательство Н-Л» в ООО «Светлица». Тираж 1000 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А. П. Трашков, А. Г. Васильев, Н. В. Цыган, Н. В. Хайцев, С. П. Марченко, А. Б. Наумов, А. В. Колесниченко, Г. Г. Хубулава, В. В. Суворов, А. А. Кравцова

Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы 3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

В. И. Николаев, Н. П. Денисенко, М. Д. Денисенко

Особенности развития эмоционального стресса у людей с разным типом эмоционального баланса и гемодинамики 20

А. Н. Косова, А. А. Кравцова, Л. В. Тыртова

Оценка роста, уровня ифр-1 и функции печени у детей с сахарным диабетом типа 1 26

А. М. Мамбетова, Н. Н. Шабалова, А. А. Кравцова, Т. Р. Индароков

Особенности реакции ренин-альдостероновой системы у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани различной степени тяжести 30

Н. В. Хайцев, А. П. Трашков, А. Г. Васильев, А. А. Кравцова, Н. Л. Малютина

Влияние предварительной тренировки к гипоксии на уровень напряжения кислорода в опухоли при ионизирующем облучении 37

А. Г. Васильев, Н. В. Хайцев, А. А. Кравцова, Г. А. Васильев, А. П. Трашков, Н. Л. Малютина

Низкоинтенсивное лазерное излучение и механизмы неспецифической резистентности 40

Г. А. Леин, М. Г. Гусев

Новая морфологическая классификация идиопатического сколиоза на основании посегментной оценки деформации позвоночного столба 49

М. А. Реутин, А. А. Кравцова, А. П. Трашков, Н. В. Хайцев

Беременность и опухолевый рост: взаимосвязи в клинической и экспериментальной медицине 57

А. Б. Наумов, А. П. Трашков, А. А. Яловец, А. В. Колесниченко, В. А. Суворов, Г. Г. Хубулава, В. В. Андреев, Н. В. Цыган, С. П. Марченко, А. Г. Васильев

Роль апоптоза в прогрессировании сердечной недостаточности: современные возможности коррекции в кардиохирургической практике 65

Г. Ф. Железникова, Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, С. И. Богачкина

Патогенетические аспекты иксодового клещевого боррелиоза у детей.....75

◆ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

М. К. Бехтерева, И. Ю. Суворова, Н. В. Петрова, В. В. Иванова, Р. А. Насыров

Случай летального исхода от иерсиниозной инфекции 87

◆ ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

В. Н. Цыган, А. В. Дергунов , Л. Д. Балашов, В. И. Ионцев

Новые подходы ветеранов патофизиологии к преподаванию предмета (почётная награда заслуженному патофизиологу профессору А. С. Фокину) 91

◆ ЛЕКЦИЯ

Н. Н. Шабалова

Иммунологические механизмы обеспечения репродукции и последствия их нарушения 95

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 104

Редакционная коллегия:

Главный редактор —
д. м. н., профессор **В. В. Леванович**

Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Р. А. Насыров**

Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Ю. С. Александрович**

Ведущий редактор —
д. м. н., профессор **А. Г. Васильев**

Технический редактор — М. А. Пахомова

Академик РАН и РАМН
д. м. н., профессор **А. А. Баранов**

чл.-корр. РАМН,
д. м. н., профессор **Л. С. Намазова-Баранова**

д. м. н., профессор **Л. В. Эрман**
д. м. н., профессор **В. Г. Часнык**
д. м. н., профессор **Г. А. Новик**
д. м. н., профессор **Е. М. Булатова**
д. м. н., профессор **А. В. Губин** (г. Курган)
д. м. н., профессор **Л. А. Желенина**
д. м. н., профессор **Н. Д. Савенкова**
д. м. н., профессор **Д. С. Коростовцев**
д. м. н., профессор **Е. А. Корниенко**
д. м. н., профессор **Е. Н. Имянитов**
д. м. н., профессор **В. Н. Тимченко**
д. м. н., профессор **В. И. Орел**
д. м. н., профессор **И. Б. Осипов**
д. м. н., профессор **И. А. Комиссаров**
д. м. н., профессор **В. Г. Баиров**

Редакционный совет:
к. м. н., доцент **Н. С. Абдукаева**
д. п. н., профессор **В. А. Аверин**
д. м. н., профессор **В. В. Бржеский**
д. м. н., профессор **Э. И. Валькович**
д. м. н., профессор **С. Н. Гайдуков**
д. м. н., профессор **В. И. Гордеев**
д. м. н., профессор **И. А. Горланов**
к. м. н., доцент **С. В. Гречаный**
профессор **Алексей Гром** (A. Grom) США
д. м. н., профессор **В. И. Гузева**
д. м. н., профессор **Ю. А. Гуркин**
д. м. н., профессор **Л. А. Данилова**
профессор **Питер Зауер** (Piter J. J. Sauer) Нидерланды
д. м. н., профессор **Н. Р. Карелина**
к. м. н., доцент **А. Г. Климов**
д. м. н., профессор **А. М. Королюк**
д. м. н., профессор **Ю. В. Лобзин**
д. м. н., профессор **М. Э. Лозовская**
д. м. н., профессор **С. А. Лытаев**
д. м. н., профессор **В. Г. Мазур**
д. м. н., профессор **Г. Л. Микиртичан**
д. м. н., профессор **И. Б. Михайлов**
д. м. н., профессор **Ю. В. Наточин**
профессор **Сергей Нехай** (S. Nekhai) США
д. м. н., профессор **А. Б. Пальчик**
д. м. н., профессор **Е. В. Синельникова**
д. м. н., профессор **Г. А. Суслова**
д. м. н., профессор **Л. В. Тыртова**
д. м. н., профессор **Э. А. Цветков**
д. м. н., профессор **В. К. Юрьев**
профессор **Бистони Ф.** (Италия)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

© А. П. Трашков[1], А. Г. Васильев[1], Н. В. Цыган[2], Н. В. Хайцев[1], С. П. Марченко[1,2], А. Б. Наумов[1,2], А. В. Колесниченко[2], Г. Г. Хубулава[1,2], В. В. Суворов[1], А. А. Кравцова[1]

[1] ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России
[2] ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России

Резюме. Злокачественные новообразования оказывают существенное влияние на процессы жизнедеятельности организма, в том числе на работу системы гемостаза. В настоящее время, медикаментозная антитромботическая профилактика и терапия, признается необходимым компонентом ведения онкологических пациентов. Большой эффективностью для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений онкозаболеваний обладают антикоагулянты прямого действия и, в частности, нефракционированные и низкомолекулярные гепарины, антикоагулянты непрямого действия, антиагреганты и ангиопротекторы. Вместе с тем, на сегодняшний день изучение взаимодействия система гемостаза организма — опухоль носит регистрационно — описательный характер, а представленные в научной литературе данные о взаимном влиянии компонентов системы гемостаза и опухолевых факторов фрагментарны и противоречивы. Принципы антитромботической профилактики и терапии у онкологических пациентов нуждаются в детальном патогенетическом обосновании.

Ключевые слова: опухоль; канцерогенез; система гемостаза; тромбоз; гепарин; пентокси-филлин.

УДК: 615.225:616-006.6

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Исследование механизмов канцерогенеза и способов воздействия на него с целью полной или частичной элиминации злокачественных опухолей являются основным смыслом экспериментальной онкологии. В последние десятилетия отмечается возрастание интереса исследователей различных специальностей к особенностям состояния систем жизнеобеспечения организма при развитии новообразований и обратного влияния этих особенностей на течение опухолевого процесса. В этом плане важны как возможность купирования паранеопластических синдромов, так и исследование способов опосредованной регуляции роста опухолей путем целенаправленного изменения нарушенных функций организма больного.

Злокачественные новообразования, находясь под постоянным давлением со стороны защитных систем, по мере своего развития оказывают существенное влияние на организм. Один из вариантов взаимодействия опухоли с организмом — нарушение процессов кровообращения (как в области роста опухоли, так и в организме в целом), в частности за счет активации системы гемостаза [31, 35, 41, 62, 110]. Механизмы этого процесса многообразны, затрагивают все звенья системы гемостаза и носят неспецифический характер.

Вероятность возникновения тромбоза у больных онкологического профиля в 10–100 раз выше, чем у пациентов с другими заболеваниями [16, 39, 112]. Наличие онкопатологии рассматривается как фактор высокого риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ТЭО), что имеет большое значение для тактики терапии [54, 62, 77, 119]. И, наоборот, тромбозы могут являться первым маркером развивающейся опухоли. Частота выявления онкологического заболевания после эпизода идиопатического тромбоза в среднем составляет 2–5% и зависит от локализации и гистологического типа опухоли [91, 96]. Это делает вопросы исследования гемостазиологических нарушений у онкологических пациентов и методов их коррекции актуальными в современной экспериментальной и клинической онкологии. Как это ни парадоксально, неплохо исследованные в эксперименте и в целом достаточно полно охарактеризованные клинически взаимоотношения гемостатических процессов и опухолевого роста досадно плохо учитываются в работе практических врачей.

Прежде чем описывать изменения в системе гемостаза при развитии онкологических заболеваний и варианты воздействия изменений в этой системе на опухолевый рост, необходимо хотя бы вкратце напомнить об основных принципах работы системы гемостаза в норме.

ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Многокомпонентная система гемостаза, обеспечивающая остановку кровотечения при повреждении сосудистого русла, непрерывность тока крови и поддержание крови в жидком состоянии внутри сосудов, одна

из интегрирующих и защитных систем организма. Под термином гемостаз подразумевают единый комплекс кровеносных сосудов, форменных элементов крови и ее плазменных факторов [26, 27]. Различают три компонента (звена) системы гемостаза: сосудистый, клеточный (тромбоцитарно-лейкоцитарный) и коагуляционный (система свертывания).

Сосудистый компонент — гемостатические способности всех слоев стенки кровеносных сосудов, вызывающие активацию клеточного и коагуляционного звеньев и локальную вазоконстрикцию [27, 83]. Важнейшая роль в обеспечении функционирования сосудистого компонента отводится эндотелию — высокоспециализированному клеточному монослою мезенхимального происхождения, выстилающему кровеносные и лимфатические сосуды, играющему важную роль в поддержании их тонуса, структурной целостности, проницаемости для различных соединений и клеток и функционировании системы гемостаза [27, 55, 95]. В постнатальном периоде онтогенеза он является единственной сосудообразующей тканью и играет ключевую роль в процессе физиологического и патологического ангиогенеза [6, 38].

Тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия определяет синтез тканевого фактора (TF), эндотелина-1 (ЭТ-1), 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-HETE), фактора фон Виллебранда (vWF), фактора активации тромбоцитов (PAF), фибриногена, АДФ, тромбоксана А2, ингибиторов плазминогена и других соединений. Кроме того, большое значение в процессе тромбообразования имеет экспрессия на мембране эндотелиоцитов рецепторов для факторов системы свертывания и форменных элементов крови [34, 50, 55, 79, 95].

Клеточный компонент системы гемостаза воплощается работой форменных элементов крови, в основном, тромбоцитов и лейкоцитов. Активация клеточных эффекторов гемостаза, как правило, происходит в области повреждения стенки кровеносного сосуда под действием прямого контакта мембранных рецепторов клеток с белками субэндотелия, АДФ и тромбином, при участии vWF и VIII фактора свертывания. Последующая адгезия тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальным структурам — начальное звено тромбообразования, запускающее механизмы агрегации тромбоцитов [55, 83]. При агрегации тромбоцитов происходит выброс АДФ, серотонина, тромбоксана А2 и других веществ, усиливающих дальнейшую активацию и адгезию тромбоцитов, в основном, направленных на формирование первичного «белого» тромба, а также на активацию процессов коагуляции, за счет секреции определенных факторов (АТФ, АДФ, Ca^{2+}, антигепариновый фактор тромбоцитов IV (PF4), фибриноген, vWF, факторы V, XI, XIII). Тромбоциты также обладают ангиоспастической функцией благодаря секреции биогенных вазоконстрикторных аминов (серотонин, катехоламины) и тромбомодулина [27, 33, 55, 76, 83].

Активированные тромбоциты усиливают экспрессию молекул адгезии клеток на мембране лейкоцитов, что приводит к увеличению сродства последних к поверхности эндотелия, индуцируют синтез ими цитокинов (IL-1, TNF-α и других), протеолитических ферментов и TF, что в совокупности приводит к дисфункции эндотелия и потенцированию свертывания крови [69, 102, 113].

Коагуляционный компонент системы гемостаза представлен комплексом факторов системы свертывания крови. Процесс свертывания протекает в виде многоступенчатых самоусиливающихся каскадов последовательных реакций плазменных белков, представляющих собой неактивные формы проферментов сериновых протеаз, переходящих в активные посредством ограниченного протеолиза в присутствии ионов Ca^{2+}. Согласно современным представлениям, свертывание крови происходит по двум направлениям — внешнему и внутреннему, тесно взаимодействующим друг с другом и завершающихся образованием фактора Xa, который в комплексе с фосфолипидами, фактором Va и Ca^{2+} переводит протромбин в тромбин (фактор IIa), инициирующий заключительный (третий, общий) путь свертывания. Физиологический смысл каскадов заключается в усилении процесса коагуляции крови, что позволяет при минимальном воздействии получить большой выход конечного продукта — полимерного нерастворимого фибрина. Это обеспечивает образование вторичного «красного» тромба, завершающего процесс гемостаза при стабилизации тромба фибрином [52, 76].

Компоненты системы гемостаза активируются одновременно, их трансформация протекает параллельно, что позволяет им ускорять и усиливать друг друга [26, 83]. Тем самым обеспечивается дублирующий характер, что дает дополнительную высокую надежность гемостатических механизмов.

Система гемостаза уравновешена трехкомпонентной антигемостатической системой, обеспечивающей фибринолиз и текучее состояние крови в интактных сосудах. К антигемостатической системе относятся: тромборезистентность интактной стенки кровеносных сосудов, комплекс специализированных факторов форменных элементов крови и система фибринолиза с ингибиторами коагуляции плазмы крови.

Тромборезистентность стенки кровеносных сосудов обусловливают:

- пространственное разграничение субэндотелиальных структур и прокоагулянтов свёртываю-

щей системы крови и тромбоцитов непрерывным монослоем эндотелиоцитов;
- синтез интактными эндотелиоцитами антитромботических и вазодилатирующих соединений (антитромбин III, NO, EDHF — эндотелиальный гиперполяризующий фактор, ADAMTS-13 — протеаза, расщепляющая vWF, аденозинфосфатаза, протеин С, плазминоген и его активаторы, ингибитор пути тканевого фактора, тромбомодулин, простагландины и другие соединения);
- сформированный за счёт сиаловых кислот отрицательный заряд мембраны эндотелиоцита, обращенной в просвет сосуда, что приводит к электростатическому отталкиванию отрицательно заряженной мембраной одноименно заряженных форменных элементов крови;
- наличие на поверхности интактных эндотелиоцитов, обращенной в просвет сосуда, слоя гликозаминогликанов (гепарансульфат, дерматансульфат), оказывающих потенцирующее действие на антитромбин III. Комплекс гепарансульфат — антитромбин III является самым активным эндогенным антикоагулянтом [27, 44, 50, 55, 95].

Антигемостатические механизмы поддерживаются и за счет синтеза и секреции интактными форменными элементами факторов фибринолиза — протеинов С и S, тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) активаторов плазминогена, антитромбина III, гидролаз гранулоцитов и макрофагов. Кроме того, тромбоциты обладают ангиотрофической функцией [27, 76].

Факторы фибринолиза и ингибиторы коагуляции плазмы крови обеспечивают образование плазмина и лизис полимерного фибрина [27, 92]. Одним из наиболее хорошо изученных и эффективных факторов является эндогенный гепарин, формирующий комплексное соединение с антиромбином III, обладающее высокой антикоагулянтной активностью, а также активирующее гепарин-кофактор II и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) [78].

Динамическое равновесие гемостатических и антигемостатических механизмов, сдвинутое в направлении более усиленного функционирования антигемостататической системы, обеспечивает в норме локализованный характер процесса тромбообразования.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Первое упоминание о связи гиперактивации системы гемостаза с формирующимися злокачественными опухолями ассоциируется с именем французского исследователя Армана Труссо (Armand Trousseau) опубликовавшего в 1865 году результаты своих работ о связи спонтанно возникающих венозных тромбозов с опухолевым процессом [127]. По имени первооткрывателя этот феномен в научной литературе получил название «паранеопластический синдром Труссо». Дальнейшие клинические наблюдения и экспериментальные исследования полностью подтвердили факт изменения равновесия в системе гемостаз–антигемостаз в сторону стимуляции гемостатических механизмов при злокачественных опухолях различной этиологии и гистологического типа [10, 64, 87, 108]. При этом наблюдается развитие как венозных (преимущественно), так и артериальных тромбозов [23]. Чем значительнее увеличена активность системы гемостаза, тем более неблагоприятен прогноз онкологического заболевания и, наоборот, степень выраженности изменений в системе гемостаза напрямую зависит от стадии развития заболевания [25, 70, 89], гистологического типа опухоли, состояния организма пациента, характера и объема лечебно-профилактических мероприятий [17]. Полугодовая выживаемость больных со злокачественными новообразованиями определенного гистологического типа, локализации и распространенности и с установленным фактом активации системы гемостаза в два раза ниже, чем с аналогичными показателями у онкологических пациентов, не имеющих явных нарушений гемостатических механизмов [124].

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) зачастую являются первым клиническим симптомом опухолевого роста, проявляющимся задолго до диагностирования болезни [63, 70]. ТЭО при онкологических заболеваниях возникают в 10–20% случаев [94, 62, 100]. Скрининговые тесты на нарушения системы гемостаза могут не давать положительного результата у значительной части пациентов (до 15–20% случаев), однако углублённое исследование (РКМФ, D-димер, vWF) позволяет выявить факт активации гемостаза [62].

Различные опухолевые процессы не в одинаковой степени вызывают нарушения в системе гемостаза. Дизрегуляция гемостатических механизмов чаще проявляется при опухолях ЦНС, пищеварительной системы, лёгкого, простаты и яичников, чем при иной топографии онкологического заболевания [16, 54, 70, 91]. Однако вопрос о частоте развития ТЭО при различных типах злокачественных опухолей до конца не выяснен, и даже имеется мнение [54] о целесообразности отношения к любому онкологическому заболеванию как к фактору риска активации системы гемостаза, требующему специальной профилактики и терапии.

Развитие нарушений гемостатических механизмов обусловлено комплексным взаимодействием компонентов системы гемостаза, клеток опухоли и опухоль-ассоциированных элементов стромы ново-

образования. Неопластические клетки способны сами экспрессировать ряд прокоагулянтов — активаторов системы гемостаза и ингибиторов антигемостатических механизмов. Эти соединения возможно рассматривать в качестве маркеров опухолевого роста и прогрессирования заболевания. *К ним в первую очередь относятся:*

1. тканевой фактор (TF) — рецептор к VII фактору системы свертывания крови, также способствующий активации ангиогенеза путем усиления синтеза VEGF. В опухолевой ткани, перитуморальной области и биологических жидкостях онкологических пациентов вообще значительно повышен уровень соединений-стимуляторов неоангиогенеза (VEGF, тимидинфосфорилаза, ангиогенин и другие). Высокая концентрация TF способствует ускорению роста опухолей, скорости метастазирования новообразований и ТЭО;
2. раковый прокоагулянт (CP) — Ca^{2+}-зависимая цистеиновая протеинкиназа, активирующая X фактор системы свертывания крови;
3. факторы системы свертывания крови, их функциональные аналоги и рецепторы к ним, экспрессированные на поверхности опухолевой клетки;
4. ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2);
5. провоспалительные цитокины (TNF-α; IL-1), вызывающие активацию гранулоцитов, моноцитов и макрофагов, стимулируя продукцию ими TF и цитокинов. Это приводит к нарушению функций эндотелия (изменение регуляции тромбомодулина, повышенный синтез тканевого фактора и ингибиторов активаторов плазминогена), снижению продукции антитромбина III и протеинов C и S в печени, увеличению адгезивной активности тромбоцитов и лейкоцитов и метастазированию злокачественных опухолей [10, 16, 19, 26, 40, 45, 51, 63, 66, 96, 104, 111, 121, 123].

Продукция опухолевыми клетками активаторов системы гемостаза приводит к повышенной тромбопластической активности неопластических клеток, отложению полимерного фибрина в зоне опухолевого роста и внутри самой опухоли, что стимулирует ее дальнейший рост и неоангиогенез, к формированию микротромбов сосудистого русла и еще большей стимуляции системы гемостаза [16, 62, 97].

Гиперактивация системы гемостаза и избыточное образование фибрина — важнейший элемент в процессе метастазирования злокачественных опухолей [4, 106, 116]. Метастазы опухолей в значительно большей степени в сравнении с первичным очагом опухолевого роста вызывают нарушение гемостатических механизмов [59]. При гематогенном метастазировании опухолевая клетка способна потенцировать формирование микротромба и вовлекаться в его структуру, что увеличивает перспективу прикрепления её к сосудистой стенке, давая, таким образом, начало метастазу опухолевого узла. Микротромб «экранирует» неопластическую клетку от элиминирующих факторов крови (система комплемента, иммуноглобулины, лейкоциты) [49]. Формирование на поверхности опухолевых клеток комплекса гликопротеидов — регуляторов протеолиза способствует инвазии опухоли [16, 49, 63]. Приблизительно 0,05–5% опухолевых клеток, оказавшихся в кровеносном русле, способны сформировать метастазы [2, 84].

При онкологических заболеваниях отмечается усиление функциональной активности клеточного компонента системы гемостаза. Это связано, в частности, с повышенным выделением в кровь индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ, тромбин и др.) [84]. Количество тромбоцитов, степень их адгезии и агрегации у онкологических больных, как правило, значительно повышена в сравнении с нормальными показателями [10, 21, 62]. Снижение содержания тромбоцитов в крови в большинстве случаев связано с развитием тромбоцитопении потребления или аплазией костного мозга. При этом агрегационные и адгезивные свойства этих форменных элементов остаются на высоком уровне.

Активация злокачественными опухолями клеточного компонента гемостаза значительно усиливается при разрушении стенок кровеносных сосудов и прямом контакте крови с опухолевой тканью и субэндотелиальными структурами, попадании в кровоток клеточного детрита, возникающего при некрозе опухоли и в процессе инвазии и при гематогенном метастазировании [16, 62, 112]. С другой стороны, активация тромбоцитов и системы свёртывания крови создаёт необходимые условия для метастазирования новообразований [84, 115].

Показана способность тромбоцитов к регуляции процесса неоангиогенеза — одного из механизмов, обеспечивающих рост и развитие опухолей, за счет формирования внутри- и околоопухолевой сети кровеносных сосудов. Инициация неоангиогенеза осуществляется благодаря секреции тромбоцитами VEGF и основного фактора роста фибробластов; роль тромбоцитов в инактивации механизмов неоангиогенеза обеспечивают тромбоспондин и PF4 [76].

Рост новообразования стимулирует также прокоагулянтную активность макрофагов и лейкоцитов, в частности, синтез провоспалительных цитокинов [16], и функции эндотелиоцитов кровеносных сосудов, таким образом, потенцируя усиление работы компонентов системы гемостаза. Развитие злокачественной опухоли любого гистологического типа приводит к дисфункции и нарушению структур-

ной целостности эндотелия сосудов, усиливая его тромбогенный потенциал. Установлено большое значение эндотелиальной дисфункции в процессах роста, метастазирования новообразований и их ТЭО [30, 31, 74].

Важная роль сосудистого компонента системы гемостаза в развитии злокачественных опухолей обусловлена их метаболическими и миграционными потребностями. Несмотря на способность опухолевых клеток длительное время существовать в условиях недостаточного притока кислорода и питательных соединений, обеспечивая синтез макроэргических молекул путем активации анаэробных механизмов получения энергии, любая опухолевая клетка все-таки нуждается в адекватной доставке кислорода [71]. Исключительно важная роль в развитии онкологического заболевания принадлежит процессу неоангиогенеза — формированию сети кровеносных сосудов, питающих опухоль, из близлежащих капилляров.

Неоангиогенез необходим для развития опухолевого узла вследствие ограничений, накладываемых законами диффузии: без инициации прорастания кровеносных сосудов в формирующуюся опухоль, последняя не сможет достичь размеров превышающих 1–3 мм в диаметре. При этом формируется равновесие между количеством погибающих и вновь образующихся неопластических клеток, т. е. наблюдается нулевой естественный прирост клеточной популяции опухоли. На этой стадии баланса между агрессией новообразования и элиминирующими факторами среды опухоль (в том числе и метастаз) может сохраняться в организме десятилетиями («латентные опухоли»). Активация неоангиогенеза и/или выраженное иммунодефицитное состояние приводят к «растормаживанию» неопластического процесса — росту опухолевого узла, инвазии и метастазированию.

В ходе клинических наблюдений и экспериментальных исследований выявлено увеличение плотности сосудистого русла в области опухоли, продемонстрировано наличие прямой корреляции между степенью васкуляризации первичного очага и скоростью роста, инвазивной способностью и метастатической активностью новообразования, что позволяет рассматривать процесс ангиогенеза в качестве одного из подготовительных этапов метастазирования опухолей. Концентрация ангиогенных факторов и степень развития микрососудов в зоне роста новообразования зависит от его стадии, при этом прогноз течения заболевания у пациентов с выраженным опухоль-индуцированным ангиогенезом значительно хуже, чем у пациентов со слабой васкуляризацией опухоли [3, 8, 12, 67, 126].

Важное значение ангиогенеза в неопластическом процессе можно продемонстрировать и на примере быстрорастущих новообразований, темпы развития которых превышают скорость формирования новых сосудов. Например, для экспериментальной активно развивающейся и метастазирующей перевиваемой лимфосаркомы Плисса характерно наличие в толще опухолевого узла обширных зон некроза, в то же время медленно формирующаяся глиома-35 (перевиваемая опухоль крыс) практически не имеет некротически измененных участков опухолевой ткани [73].

Инициация и поддержание высокой скорости неоангиогенеза в строме опухоли и перитуморальной зоне осуществляется за счет синтеза и секреции неопластическими клетками в ответ на нарастающую гипоксию факторов роста (VEGF, PDGF, FGF, TGF и др.), рецепторов к ним (обеспечивают пролиферацию эндотелиоцитов и их миграцию, а также активность фибробластов и гладкомышечных клеток [1]) и ферментов деградации базальной мембраны и интерстициального матрикса (MMPs, uPA, коллагеназы и др.). Сходный спектр соединений, обладающих ангиогенной и провоспалительной активностью, характерен и для активированных клетками опухоли мигрирующих эндотелиоцитов, в результате чего формируется двойная система инициации и регуляции неоангиогенеза. Экспрессия проангиогенных веществ значительно усиливается при нарастании гипоксии опухолевой ткани, прежде всего за счет выработки белков семейства HIF, обеспечивающего активацию транскрипции генов, отвечающих за адаптацию клеток к гипоксии, путем запуска механизмов ангиогенеза (активация HIF/VEGF — сигнального каскада неоангиогенеза).

Усилению ангиогенной активности новообразований способствует и трансформация механизмов внутриклеточной передачи сигналов. Избыточная активация в неопластических клетках сериновой протеинкиназы млекопитающих mTOR (один из компонентов сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR — главного регулятора развития клеток и их неспецифической лекарственной устойчивости) приводит не только к ускорению их пролиферации и роста, но и активации ангиогенеза [122, 128]. Способность клеток опухоли запускать процесс ангиогенеза по пути PI3K/Akt/mTOR, в обход (или в дополнение) пути HIF/VEGF, на блокировании которого строится антиангиогенная терапия новообразований, приводит к возникновению устойчивости опухолей при длительном применении прямых ингибиторов ангиогенеза (например, бевацизумаба).

Ассоциированные с опухолью кровеносные сосуды имеют значительные структурно-функциональные отличия от сосудов неизмененных участков ткани: неплотное покрытие внутренней стенки сосуда эндотелиоцитами, не полностью сформированная базальная

мембрана, сосуды имеют различный диаметр, хаотично расположены и сильно извиты [1, 42]. В ряде случаев кровоснабжение клеток опухоли может осуществляться по примитивно устроенным и лишенным эндотелиальной выстилки сосудоподобным каналам, напрямую соединенным с кровеносной системой, так называемый феномен «васкулогенной мимикрии» новообразований [98]. Васкулогенная мимикрия является морфологической находкой и механизмы ее формирования не до конца понятны. Это явление характерно для высокоагрессивных и быстро метастазирующих злокачественных новообразований (например, меланомы), оно обеспечивает дополнительную перфузию опухолевого узла и, как предполагается [22], имеет большое значение в процессе возникновения лекарственной устойчивости опухолей к проводимому антиангиогенному лечению.

Регуляция неоангиогенеза путем элиминации и/или блокирования VEGF, PDGF, TGF, рецепторов к ним, протеаз (MMPs, коллагеназы), белков передачи сигнала (mTOR) или прямого разрушения сосудов (путем активации апоптоза во вновь образованных эндотелиальных клетках) антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, сунитиниб, эверолимус, омбрабулин и др.) — перспективный метод таргетной терапии опухолей и борьбы с их метастазами. Одним из первых на такую возможность указал J. Folkman в 1971 году. В настоящий момент число известных ингибиторов ангиогенеза превышает 500, и многие из них рассматриваются в качестве перспективных лекарственных препаратов, в том числе за счёт преодоления ими множественной лекарственной устойчивости опухолей [20, 24, 60, 61, 66, 175, 101].

Экспериментально и клинически доказанный феномен торможения неопластического процесса при уменьшении кровоснабжения опухоли и околоопухолевой области путем блокирования механизмов ангиогенеза на первый взгляд противоречит устоявшимся представлениям о гиперактивации системы гемостаза у онкологических пациентов и формировании вокруг опухоли и в ее толще своеобразного «экрана» из микротромбов сосудистой сети и отложений полимерного фибрина [16, 49]. На наш взгляд, подобные во многом противоречивые явления, наблюдаемые при неопластическом процессе, являются отражением стадийности развития злокачественных опухолей и особенностей их метаболизма. Формирующийся «гемостатический экран» может играть двойственную роль в судьбе новообразования. С одной стороны, есть основания предполагать его защитную роль для опухолевого узла вследствие значительного снижения доступа к неопластическим клеткам гуморальных и клеточных эффекторов иммунной системы и химиопрепаратов. С другой стороны, «экран» нарушает приток в область опухолевого роста кислорода и питательных веществ, что накладывает ограничения на увеличение объема новообразования. Вероятно, баланс между «положительными» и «отрицательными» функциями гемостатического «экрана», скоростью ангиогенеза, и также между зависимостью неопластических клеток от доступа к энергетическим и пластическим соединениям и возможностью ускользать от эффекторов иммунной системы или блокировать их работу, способен определить судьбу опухоли.

Подвергшиеся злокачественной трансформации клетки организма и небольшие (латентные) неоплазии, состоящие из сравнительно незначительной популяции малигнизированных клеток, не оказывают системного влияния на организм и не способны кардинально изменить структуру окружающих их тканей. Поэтому кровоснабжение этих злокачественных структур практически не нарушено и осуществляется из существующей на момент их появления регионарной сети кровеносных сосудов. Однако процесс опухолевой прогрессии в них далеко не завершен, и они чрезвычайно уязвимы для эффекторов иммунной системы. Для таких популяций неопластических клеток критически важным является процесс постепенного ремоделирования микроокружения (изменение физико-химических свойств интерстициального матрикса, качественного состава протеинов стромы опухоли, образование гемостатического «экрана») для ингибирования метаболической и/или локомоторной активности иммунокомпетентных клеток и прямого ограничения доступа эффекторов иммунитета в область опухолевого роста. Результатом опухолевой прогрессии является максимальная адаптация злокачественных клеток к условиям окружающей их среды, в том числе приобретение клетками опухоли качеств, позволяющих эффективно противостоять элиминирующему действию иммунной системы. Прирост такой «обученной» клеточной популяции практически не сдерживается факторами противоопухолевой защиты. Кроме того, увеличение опухолевой массы оказывает системное влияние на работу различных систем организма, в том числе способствуя развитию локальной и системной иммуносупрессии. В этих условиях на первый план выступают ограничения, накладываемые законами диффузии, для преодоления которых активируется процесс неоангиогенеза.

В таких значительных по объему новообразованиях нити полимерного фибрина, пронизывая опухолевую ткань, участвуют в образовании опорного каркаса опухоли и обеспечивают основу (наряду с другими белками стромы неоплазии — ламининами, коллагенами и др.) для направленного распростране-

ния опухоли в прилегающие ткани (инвазия). Тонкий баланс между необходимостью постоянного синтеза фибрина и активацией тромбообразования с одной стороны и инвазивным направлением роста злокачественной опухоли с другой, во многом обеспечивается синтезом активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1). Будучи связанным с высокоаффинными рецепторами неопластических клеток uPA обеспечивает образование плазмина из плазминогена и локальный фибринолиз, деградацию интерстициального матрикса (наряду с другими протеолитическими соединениями, активность которых может быть индуцирована плазмином), создавая предпосылки к миграции клеток опухоли (опухолевой инвазии). Синтез uPA происходит не только в клетках опухоли, но и индуцирован ими в клетках стромы новообразования. Несвязанный с неопластическими клетками, содержащийся на периферии опухолевого очага uPA инактивируется PAI-1 и синтезированным опухольассоциированными макрофагами PAI-2 [3]. Кроме того, синтез PAI-1, скоординированный с синтезом uPA, предотвращает уничтожение самой опухолевой клетки каскадом активированных протеиназ, обеспечивая их перифокальное ингибирование [20].

Инвазия опухолью кровеносных и лимфатических сосудов, интенсивный ангиогенез создают предпосылки для активации метастазирования — диссеминации новообразования в организме с током биологических жидкостей. Клетки метастатических (вторичных, третичных и т. д.) очагов уже располагают необходимым набором для борьбы с эффекторами иммунитета, поэтому для этих очагов адекватное кровоснабжение имеет большее значение, чем формирование мощного локального гемостатического «экрана». Увеличение в этот период прогемостатического потенциала крови можно объяснить попаданием в кровоток злокачественных клеток, клеточного детрита, нарастанием продукции цитокинов, воспалением в области опухолевого роста, прямым контактом крови с опухолевой тканью и обнажившимися в ходе инвазии субэндотелиальными структурами.

Нарушениям гемостатических механизмов способствуют также проводимая химио- и лучевая терапии, гормональное лечение и хирургические вмешательства, поражающее действие которых оказывается не только на опухолевые клетки, но и на эндотелий сосудов, клеточный и плазменный компоненты системы гемостаза [23, 39, 62, 77, 80, 93, 103]. Увеличение частоты тромбозов может быть объяснено также гиподинамией пациентов в послеоперационном периоде и установкой долговременных катетеров в магистральные вены [16, 17, 39, 54, 92]. Процессы нарушения гемостатических и антигемостатических механизмов и их динамического равновесия при опухолевом росте носят разнонаправленный характер и, наряду с гематогенной диссеминацией опухолей, способны привести к развитию ДВС-синдрома и геморрагическим осложнениям новообразований [10, 11, 16, 109].

Несмотря на значительный объем проведенных исследований, в настоящее время не существует устоявшегося представления о причинах и механизмах нарушений в системе гемостаза при неопластических процессах. Морфологическая, физиологическая и генетическая разнородность злокачественных опухолей позволяет сделать предположение о их неодинаковой способности воздействовать на систему гемостаза. Недостаточно изучено и обратное влияние гемостатических и антигемостатических механизмов на рост злокачественного новообразования и показатели его развития.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

Важная роль активации системы гемостаза в развитии и метастазировании злокачественных опухолей, выявление нарушений гемостатических механизмов на ранних сроках развития заболевания, высокая частота ТЭО у пациентов онкологического профиля ставят вопрос о методах коррекции этих состояний с целью воздействия на опухолевый рост, его осложнения и улучшения качества жизни больного [49, 158, 62, 77]. Для терапии и профилактики ТЭО в онкологии используются различные методы. Условно, они разделены на две группы: специфические, подразумевающие непосредственную медикаментозную коррекцию гемостатических нарушений путём введения антикоагулянтов прямого и непрямого действия, дезагрегантов, ангиопротекторов и низкомолекулярных декстранов и неспецифические методы, направленные на повышение тонуса мускулатуры, скорости кровотока и снижение объема венозного русла, например, эластическое бинтование нижних конечностей, пневмокомпресия голеней и электростимуляция икроножных мышц. Наибольшего эффекта можно достичь комбинацией вышеуказанных методов [16, 70, 82]. Цели антитромботической терапии по З.С. Баркагану [10] следующие: 1) профилактика развития ТЭО и ДВС-синдрома у онкологических пациентов, особенно в пред- и послеоперационном периодах; 2) нивелирование нарушений в системе гемостаза при проведении медикаментозной, лучевой и гормональной терапии; 3) контроль состояния системы гемостаза, предупреждение ТЭО и их рецидивов; 4) предотвращение процесса неоангиогенеза и профилактика метастазирования злокачественных опухолей. В настоящее время медикаментозная антитромботическая профилактика и терапия, воздей-

ствующая на все компоненты системы гемостаза, признается необходимым компонентом ведения онкологических пациентов [10, 43, 54, 77]. Применение фармакологических средств может быть также рассмотрено в качестве фактора, облегчающего доступ химиопрепаратов и эффекторов иммунной системы к опухолевой ткани [14, 59], вследствие ослабления ее гемостатического «экрана».

В амбулаторной практике для лечения и профилактики ТЭО большое значение придается более удобным для пациентов пероральным антикоагулянтам и антиагрегантам (варфарин, тромбо асс и другие) [23]. Однако у этой методики есть существенный недостаток, проявляющийся в трудности регулярного контроля коагулограммы и высоком риске геморрагических осложнений при случайной передозировке или сдвигах физиологических параметров организма больного. По этой причине в условиях стационара предпочтение отдается парентеральному способу введения лекарственных соединений.

В ходе экспериментальных и клинических исследований показано, что большой эффективностью для профилактики и лечения ТЭО у онкологических пациентов обладают антикоагулянты прямого действия [62, 63, 70] и, в частности, нефракционированные (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины и антикоагулянты непрямого действия [54, 62, 90, 116]. Основной механизм действия гепаринов заключается в снижении показателя тромбинемии путем ингибирования IIa и Xa факторов системы свёртывания [48]. При этом, в отличие от НФГ, НМГ (молекулы массой 2,5–6,5 кДа, получаемые путем фракционирования НФГ [61]) обладают более выраженным действием на фактор Xa и меньшей активностью в отношении IIa фактора, что создает более выраженный эффект подавления тромбиногенеза [61, 68]. Установлена роль гепаринов в ингибировании TF в эндотелиоцитах [114] и снижении адгезивной способности лейкоцитов к эндотелиоцитам [43]. НМГ (эноксапарин натрия — Клексан, дальтепарин натрия — Фрагмин, надропарин кальция — Фраксипарин) выгодно отличаются от нефракционированных гепаринов большей эффективностью, экономической целесообразностью и относительной безопасностью применения [8, 105]. Терапия НМГ не вызывает существенных изменений коагулограммы и не оказывает влияния на функциональную активность тромбоцитов [85]. Применение НФГ, наоборот, способно инициировать развитие гепарининдуцированной тромбоцитопении и значительных сдвигов в коагулограмме, что вызывает необходимость в постоянном контроле количества тромбоцитов и показателей системы свертывания (АЧТВ, ПВ и других) [47, 61, 68, 86, 117]. В отличие от НФГ, НМГ практически не оказывают влияния на АЧТВ, сохраняя при этом возможность ингибирования фактора Xa, в том числе и входящего в структуру мембран тромбоцитов, что недоступно НФГ. НМГ обладают практически 95–100% биодоступностью (СМГ — 25–35%), большим периодом полувыведения (в 2–4 раза по сравнению с СМГ), легче переносятся пациентами с почечной недостаточностью. Параметры действия НМГ позволяют назначать их прием однократно в течение суток, что также является их выгодным отличием от НФГ, требующих при назначении 2–3–4 инъекций в день [43, 58].

Описанные фармакологические свойства НМГ позволяют проводить антитромботическую терапию у онкологических пациентов с меньшим риском развития геморрагических осложнений (0,6–4,0% [13]), характерных при введении НФГ, и без постоянного клинико-лабораторного контроля.

НМГ (также как и НФГ) достоверно снижают вероятность развития ТЭО и ДВС-синдрома при онкопатологии [7, 10, 37, 65]. Помимо прямого антикоагулянтного эффекта гепарины также оказывают положительное влияние на реологические показатели (увеличение линейной и объемной скоростей кровотока, снижение общего периферического сопротивления сосудистого русла. При этом выраженность прореологического эффекта у НМГ значительно выше чем у НФГ [29].

Несмотря на несомненную патогенетическую роль гепаринов в профилактике и лечении ТЭО у онкологических пациентов, вопрос об их непосредственном воздействии на неопластические клетки, эффекторы иммунной системы и состояние сосудистой стенки остается дискуссионным. Ряд авторов [16, 70, 92, 99, 130] указывает на возможность прямого негативного воздействия гепаринов на метаболическую активность опухолевых клеток, их способность к адгезии к стенке кровеносного сосуда и к метастазированию по кровеносной системе, что увеличивает вероятность благоприятного исхода заболевания. Гепарины, применяемые до операции по удалению злокачественной опухоли и/или метастазов и в течение 7–20 дней после нее, способствуют ускорению процесса фибринолиза и активируют ингибиторы тромбина у онкологических пациентов). При этом частота геморрагических осложнений увеличивается [54, 62].

Показатели выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями в ответ на проводимую химиотерапию при применении гепаринов улучшаются [107]. Лечение НМГ снижает послеоперационную летальность в 2–6 раз [32, 41], что также превышает значения аналогичного показателя при применении СМГ [101]. Вместе с тем, полного понимания механизмов этого явления в настоящее время нет, хотя, безусловно, антикоагулянты прямого действия долж-

ны рассматриваться как необходимый компонент терапии опухолей. Основываясь на этих данных, ряд авторов [16, 64] рекомендует длительную (до 1–3 и более месяцев, до полной и стабильной нормализации коагулограммы) профилактику ТЭО у пациентов онкологического профиля, что объясняется тяжестью и длительностью нарушений системы гемостаза как патогенетического звена основного заболевания и методами его лечения [16], а также высоким риском рецидивирования тромбоэмболий, превышающим аналогичный показатель у неонкологических больных почти вдвое [120]. Для этой цели предлагается использовать НМГ или постепенно переводить пациента на пероральные антиагреганты и/или антикоагулянты непрямого действия [10, 58, 131].

С другой стороны, мощный антитромботический эффект гепаринов гипотетически способен привести к ослаблению гемостатического «экрана» в околоопухолевой области. «Размывая» гемостатический «экран» гепарины могут улучшать кровоснабжение опухолевой ткани, что имеет далеко неоднозначные последствия и вступает в противоречие с концепцией ингибирования опухолевого роста путем ограничения гемоперфузии опухоли.

Комбинация антикоагулянта с цитостатическим препаратом приводит к выраженному торможению роста злокачественной опухоли [59] за счет улучшения доставки химиопрепарата к опухолевым клеткам. Улучшение кровоснабжения опухоли закономерно приводит к усилению метаболических и пролиферативных процессов в ее клетках, что делает их более уязвимыми для цитостатической терапии. Этим можно объяснить, что нарушение механизмов тромбогенеза под действием гепаринов способно ингибировать процесс метастазирования новообразований. Неспособность злокачественной клетки, циркулирующей в кровотоке, сформировать вокруг себя полноценный тромб уменьшает ее шансы прикрепиться к стенке кровеносного сосуда и лишает пространственной защиты при контакте с эффекторами противоопухолевого иммунитета и химиопрепаратами. Тем не менее, рекомендуемое пролонгированное применение антикоагулянтной терапии в отрыве от специализированного противоопухолевого лечения, безусловно, уменьшая риск тромбозов и ТЭО у онкологических пациентов (в том числе «рикошетирующих» тромбозов) создает предпосылки для выживания остаточных фрагментов опухоли и/или метастатических опухолевых очагов, способных эффективно противостоять элиминирующему действию иммунной системы и нуждающихся в достаточном кровоснабжении для увеличения своей клеточной популяции.

В настоящее время не существует цельного представления о механизмах взаимного влияния в системе «опухоль–система гемостаза», что делает необоснованно рискованным назначение антикоагулянтов без очевидных клинически доказанных показаний, без одновременного применения специализированного противоопухолевого лечения, способного предотвратить рецидив заболевания.

Высокая активность клеточного компонента системы гемостаза при неопластических заболеваниях [10, 21, 30, 62, 84] делает актуальным для профилактики и лечения ТЭО применение не только препаратов, воздействующих на факторы системы свертывания и улучшающих реологические свойства крови, но и соединений, препятствующих агрегации форменных элементов крови. Из них наибольший удельный вес в экспериментальных и клинических исследованиях имеет пентоксифиллин [32, 36, 57], являющийся производным ксантина. Он синтезирован в 1965 году [56, 65]; обладает выраженной способностью усиливать микроциркуляцию за счёт стабилизации мембран эритроцитов, снижения вязкости крови и способности тромбоцитов к агрегации, а также оказывать слабое вазодилатирующее действие и снижать общее периферическое сопротивление сосудистого русла вследствие стимулирования высвобождения простогландинов эндотелиоцитами. Пентоксифиллин уменьшает концентрацию фибриногена в крови и активность лейкоцитов за счет нарушения синтеза ими цитокинов и продукции свободных радикалов кислорода [14, 47, 56, 81, 88, 125].

Механизм действия пентоксифиллина связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением циклического АМФ в форменных элементах крови и гладкомышечных клетках сосудистой стенки и снижением концентрации внутриклеточного кальция. Показана способность пентоксифиллина блокировать аденозиновые рецепторы, стимулировать гликолиз в эритроцитах и активировать выработку факторов фибринолиза [47, 65]. Применение пентоксифиллина для антитромботической терапии у онкологических пациентов, на наш взгляд, весьма перспективно даже в сравнении с антикоагулянтами прямого действия. Фармакологическое действие этого соединения позволяет ему активно вмешиваться в метаболические процессы в клетках, стабилизировать их мембраны, обладать выраженным ангиопротективным действием. Это подтверждается исследованиями влияния пентоксифиллина на развитие злокачественных опухолей на моделях экспериментальной онкологии. В наших исследованиях [72] установлено выраженное ингибирующее действие пентоксифиллина на перевиваемость и динамику роста лимфосаркомы Плисса. Изучение сочетания пентоксифиллина с цитостатическими препаратами

установило достоверное уменьшение размера экспериментальных опухолей по сравнению с группами в которых терапевтичевтическое воздействие оказывалось только цитостатиками [14]. При этом геморрагических осложнений не отмечено. Аналогичный результат получен при лечении рака молочной железы комбинацией цитостатиков с пентоксифиллином [57], что подтверждает перспективы этого лекарственного средства в онкологической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и лечении опухолей, нарастающую техническую оснащенность клинических и исследовательских учреждений, подавляющее большинство процессов онкогенеза рассмотрены недостаточно, а его отдельные аспекты остаются невыясненными и противоречивыми до сих пор. Это наиболее очевидно при изучении процессов взаимодействия опухоли с системой гемостаза. Нарушения гемостатических механизмов при развитии опухолевого процесса протекают параллельно с течением основного заболевания и зачастую способны клинически опережать и усиливать его [53, 62, 70, 84, 118, 127]. Онкологические заболевания являются одним из основных факторов риска формирования патологии системы гемостаза [9]. Нсомненно не только непосредственное неспецифическое влияние процессов роста, метаболизма и развития опухоли на нарушения в системе гемостаза организма за счёт повышенной прогемостатической активности опухолевой ткани и депрессии антигемостатических механизмов, но и важная роль косвенного воздействия на гемостаз при осуществлении оперативных вмешательств и терапевтических процедур [28, 46, 64, 75, 77, 93, 112]. При этом тромбозы и эмболии являются одной из наиболее частых причин, непосредственно вызывающих гибель больного, в том числе и после успешной операции по радикальному удалению опухоли и/или эффективного курса лучевой и/или химиотерапии [10, 25, 63]. Кроме того, они значительно усложняют проводимое противоопухолевое лечение, что сказывается на прогнозе заболевания и качестве жизни пациентов [62].

Сформировавшееся представление о значительной роли нарушений системы гемостаза при развитии опухолевого процесса ставит вопрос о поиске эффективных методик борьбы с ТЭО для увеличения продолжительности и качества жизни пациентов. В настоящее время патогенетически обоснована терапия нарушений системы гемостаза гепаринами и, в частности, НМГ [5, 10, 62, 116, 129], вводимыми однократно в течение суток подкожно вследствие продолжительной биологической активности в организме. НМГ не требуют постоянного клинико-лабораторного контроля и имеют меньший риск геморрагических осложнений, в отличие от нефракионированных (среднемолекулярных) гепаринов. Терапия антикоагулянтами приводит к значительному снижению ТЭО, уменьшению метастатической активности опухолей и летальности у онкологических пациентов [82].

Введение НМГ (клексан, фрагмин, фраксипарин) для профилактики и терапии ТЭО злокачественных опухолей стало стандартом современной онкологии для применения в стационарах. Вопрос же их пролонгированного применения нуждается в дополнительных исследованиях. Научные работы в области коррекции и развития опухолевого роста путем целенаправленного воздействия на систему гемостаза, чрезвычайно актуальны и важны; сейчас продолжается накопление фактического материала и его осмысление, и, несомненно, в ближайшее время следует ожидать прорыва в понимании закономерностей взаимовлияний опухолевого процесса и гемостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амчиславский Е. И.* Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза // Медицинская иммунология. — 2003. — Т.5. — № 5–6. — С. 493–506.
2. *Аничков Н. М.* Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей // Медицинский Академический Журнал. — 2003. — Т. 3. — № 1. — С. 3–13.
3. *Антонов В. Г., Козлов В. И.* Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — №1. — С. 8–19.
4. *Афанасьева А. Н.* Исследование функциональной активность тромбоцитов в онкологической практике // Сибирский онкологический журнал. — 2002. — № 2. — С. 67–68.
5. *Аяпбергенова Г. О.* Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных раком легкого // Сибирский онкологический журнал. — 2009. — Приложение № 1. — С. 22–23.
6. *Банин В. В.* Роль внеклеточного матрикса в регуляции ангиогенеза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — № 5. — С. 13–19.
7. *Баркаган З. С.* Патогенез и терапия нарушений гемостаза у онкологических больных // Поддерживающая терапия у онкологических больных. Европейская школа по онкологии. Москва, 1996. — С. 217–224.
8. *Баркаган З. С., Шилова А. Н., Воробьев П. А.* и др. Клинико-эпидемиологический анализ применения различных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных раком

желудка и толстой кишки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 3. — С 26–29.
9. *Баркаган З. С., Костюченко Г. И.* Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 2 (120). — С. 132–138.
10. *Баркаган З. С., Шилова А. Н., Ходоренко С. А.* Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 3. — С. 9–18.
11. *Барсуков В. Ю., Плохов В. Н., Чеснокова Н. П.* Показатели коагуляционного потенциала и клеточного состава крови как объективные критерии паранеопластических расстройств при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — № 4. — С. 62–65.
12. *Бгатова Н. П., Мешалкин Ю. П., Изаак Т. И.* и др. Микроциркуляторное русло экспериментальной лимфосаркомы и метастазирование опухолевых клеток при введении наночастиц // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — № 5 (133). — С. 18–25.
13. *Бернякович А. И.* Изменения в системе гемостаза у больных при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава и оптимизация методов профилактики тромбоэмболических осложнений: Автореф. дисс… канд. мед. наук. — М., 2007.
14. *Богданец Л. И., Кошкин В. М., Кириенко А. И.* Роль пентоксифиллина в лечении и профилактике трофических язв сосудистого генеза // Трудный пациент. — 2006. — № 1. — С. 17–19.
15. *Бордюшков Ю. Н., Владимирова Л. Ю., Попова И. Л.* Применение трентала в экспериментальной онкологии // Российский биотерапевтический журнал. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 5.
16. *Волкова В. А.* Профилактика тромбоэмболизма у онкологических больных // АГ-инфо. — 2007. — № 2. — С. 8–11.
17. *Габбасов З. А., Попов Е. Г., Гаврилов И. Ю.* и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лабораторное дело. — 1989. — № 10. — С. 15–18.
18. *Галицкий В. А.* Гипотеза о механизме инициации малыми РНК метилирования ДНК de novo и аллельного исключения // Цитология. — 2008. — Т. 50, №4. — С. 277–286.
19. *Герштейн Е. С., Щербаков А. М., Алиева С. К.* и др. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке больных раком молочной железы: связь с клинико-морфологическими факторами // Вестник РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН. — 2005. — № 1–2. — С. 26–30.
20. *Герштейн Е. С.* и др. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях больных раком слизистой оболочки полости рта: взаимосвязь с основными клинико-морфологическими формами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — Т. 149, № 3. — С. 323–326.
21. *Голощапов Е. Т.* Функциональное состояние тромбоцитов при раке почки // Вопросы онкологии. — 1986. — Т. 32, № 4. — С. 43–46.
22. *Григорьева И. Н.* и др. Способность клеточных линий метастатической меланомы кожи к васкулогенной мимикрии // Российский биотерапевтический журнал. — 2010. — Т. 9, №4. — С. 97–102.
23. *Гуляев Д. В.* Тромбоз у «нехирургических» больных со злокачественными новообразованиями: профилактика и лечение // Онкология. — 2001. — Т. 3, № 2–3. — С. 113–118.
24. *Гуттиеррос Дельгадо Ф.* Новые лечебные подходы в терапии неходжкинских лимфом // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 305–308.
25. *Дильман В. М., Цырлина Е. В., Берштейн Л. М.* и др. Влияние внутренней среды организма на возникновение и развитие опухолей // Общая онкология: Руководство для врачей / Под ред. Н. П. Напалкова. — Л., 1989. — С. 119–142.
26. *Добровольский А. Б., Панченко Е. П.* Система гемостаза // Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГОЭТАР-МЕД, 2004. — 512 с.
27. *Долгов В .В., Свирин П. В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. — М.-Тверь: Триада, 2005. — 227 с.
28. *Долгушин Б. И., Черкасов В. А., Виршке Э. Р.* Установка кавафильтра — адекватная профилактика при профилактике тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных // Тезисы Второго Российского съезда интервенционных кардиоангиологов (Россия, Москва, 28–30 марта 2005г.). — М., 2005. — С. 20–21.
29. *Домашенко Р. А., Плоткин Г. Л., Ефимов А. Л.* и др. Состояние микроциркуляторного русла при использовании низкомолекулярных гепаринов для профилактики послеоперационных тромботических осложнений // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 4 (8). — С. 65–70.
30. *Дубина М. В.* Паранеопластические изменения взаимодействия лейкоцитов и эндотелия микрососудов // Патофизиология микроциркуляции и системы гемостаза / Под ред. проф. Н. Н. Петрищева. СПБ.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — С. 120–140.
31. *Жуков Б. Н., Костяева Е. В., Костяев В. Е.* и др. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении и реабилитации больных с острыми тромбозами глубоких вен нижних конечностей на фоне онкопатологии // Всероссийская научно-практическая кон-

ференция «Посттромботическая болезнь». Тезисы докладов. — СПб.: СПбГУ, 2009. — С. 14–16.
32. *Жуковец А. Г., Короткевич Е. А., Залуцкий И. В.* Медикаментозные и физиотерапевтические методы профилактики местных осложнений при пластических операциях у онкологических больных // Российский онкологический журнал. — 2000. — № 1. — С. 29–30.
33. *Закревская А. Л.* К вопросу об особенностях механизмов гемостаза у некоторых видов лабораторных животных // Патофизиология микроциркуляции и системы гемостаза / Под ред. проф. Н. Н. Петрищева. СПБ.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — С. 160–166.
34. *Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Зубаирова Л. Д.* и др. Пертурбация эндотелия — причина острой гиперкоагулемии // Казанский медицинский журнал. — 2002. — Т. 83, № 5. — С. 327–333.
35. *Калишевская Т. М., Кудряшов Б. А., Ченцов Ю. С.* и др. Закономерность обратной корреляции между функциональным состоянием противосвертывающей системы (ПСС) крови и развитием злокачественной опухоли // Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. Тезисы докладов II Всесоюзного съезда патофизиологов. Том II. — Ташкент, 1976. — С. 156–157.
36. *Киркилевский С. И., Лукашенко А. В., Югринов О. Г.* и др. Внутриартериальная химиотерапия в лечении больных раком верхней трети пищевода // Українский медичний часопис. — 2004. — № 6 (44). — С. 86–90.
37. *Клецкин А. Э., Кудыкин М. Н., Дурандин П. Ю.* Тактика лечения глубоких флеботромбозов нижних конечностей // Всероссийская научно-практическая конференция «Посттромботическая болезнь». Тезисы докладов. — СПб.: СПбГУ, 2009. — С. 28–30.
38. *Козлов В. И., Мельман Е. П., Нейко Е. М.* и др. Гистофизиология капилляров. — СПб.: Наука, 1994. — 234 с.
39. *Конев В. Г., Шудрак А. А., Лурин И. А.* и др. Профилактика венозных тромбозов у больных колоректальным раком // Онкология. — 2005. — Т. 7, №4. — С. 280–282.
40. *Кудрявец Ю. Н., Дидковская Л. П.* Рекомбинантный фактор некроза опухолей способствует формированию гематогенных метастазов в легких мышей C57B16 // Вопросы онкологии. — 1990. — Т. 12, № 2. — С. 45–50.
41. *Кумсишвили Т. Я., Натадзе Т. Г., Мчедлишвили Г. И.* Экспериментальное исследование реологических свойств крови при опухолях // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — Т. 3. — С. 77–79.
42. *Куприянов В. В.* Ангиогенез: образование, рост и развитие кровеносных сосудов. — М.: НИО «Квартет», 1993. — 170 с.
43. *Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиньшина С. В.* Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7. — № 7. — С. 556–565.
44. *Малаховская Е. А., Петрищев Н. Н.* Доноры оксида азота: характеристика вазодилатирующего действия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2005 — № 4. — С. 4–12.
45. *Мамаев А. Н.* Клиническая апробация новых способов диагностики нарушений гемостаза, обусловленных патологией в системе физиологических антикоагулянтов: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Барнаул, 2006.
46. *Маргиев С. А., Тибилов А. М., Байматов М. С.* Эндоваскулярный гемостаз при опухолях малого таза // Актуальные вопросы интервенционной радиологии (рентгенохирургии). Материалы Межрегиональной научно-практической конференции. — Владикавказ, 2004. — С. 79–83.
47. *Маркова И. В., Неженцев М. В.* Фармакология. — СПб.: СОТИС, 1997. — 471 с.
48. *Мишалов В. Г., Терехов С. Н., Сопко А. И.* и др. Применение клексана для профилактики тромбоэмболических осложнений при оперативных вмешательствах по поводу острого холецистита // Український Медичний часопис. — 2000. — № 3 (17). — С. 78–80.
49. *Напалков Н. П., Бахман Я. В.* Прогрессия и метастазирование опухоли // Общая онкология: Руководство для врачей / Под ред. Н. П. Напалкова. — Л.: Медицина, 1989. — С. 156–167.
50. *Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н.* и др. Острый церебральный тромбоз — реканализация за пределами «окна» тромболитической терапии // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — С. 121–138.
51. *Павлов О. В., Сельков С. А., Селютин А. В.* и др. Секреция фактора некроза опухоли и интерлейкина-I плацентарными макрофагами *in vitro* при различных исходах беременности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — № 128 (7). — С. 97–100.
52. *Папаян Л. П.* Плазменно — коагуляционное звено гемостаза // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н. Н. Петрищева, Л.П. Папаян. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — С. 10–19.
53. *Пархисенко Ю. А., Черных А. В.* Паранеопластический синдром у больных раком легкого // Материалы XII Российского онкологического конгресса. — М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, 2008. — С. 180.
54. *Пашанов Е. Д., Румянцев А. Г.* На чем основаны актуальные принципы профилактики тромбозов и тром-

боэмболий в онкологической хирургии? // Трудный пациент. — 2006. — № 11. — С. 37–42.
55. *Петрищев Н. Н., Власов Т. Д.* Типовые формы дисфункции эндотелия // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — С. 4–48.
56. *Поливода С. Н., Самура Б. Б., Бондур В. В.* Клинические аспекты применения Агапурина в терапевтической практике // Український медичний часопис. — 2000. — № 4 (18). — С. 76–80.
57. *Попова И. Л., Владимирова Л. Ю.* Биотерапия с применением трентала в лечении больных РМЖ // Российский биотерапевтический журнал. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 61–62.
58. *Птушкин В. В.* Влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость онкологических пациентов // Онкогематология. — 2007 — № 1. — С. 57–60.
59. *Раевский П. М.* Нецитостатическая терапия злокачественных опухолей (попытка гипотетического рассмотрения) // Российский химический журнал (Журнал Российского химического общества им. Д. И. Менделеева). — 2002. — Т. XLVI, № 3. — С. 90–95.
60. *Райхлин Н. Т., Бланко Ф. Ф., Степанова Е. В.* и др. Изучение антиангиогенных свойств нового препарата Бутафол // Российский биотерапевтический журнал. — 2007. — Т. 6, №1. — С. 49.
61. *Симаненков В. И., Порошина Е. Г., Немировский В. С.* Клинико-фармакологические свойства ангиопротекторов, низкомолекулярных гепаринов и гепариноидов // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — С. 49–100.
62. *Сомонова О. В.* Диагностика нарушений гемостаза и принципы их коррекции при тромботических осложнениях в онкологии: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2008.
63. *Сомонова О. В.* Нарушение системы гемостаза у онкологических больных: Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 1. — С. 38–42.
64. *Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л.* и др. Профилактика нарушений гемостаза низкомолекулярными гепаринами у онкогинекологических больных // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3. — С. 39–42.
65. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 2006. — 1632 с.
66. *Степанова Е. В.* Антиангиогенная терапия: новые возможности лечения злокачественных заболеваний // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 246–252.
67. *Степанова Е. В.* Характеристика ангиогенной активности опухолей человека in vivo // Российский биотерапевтический журнал. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 6–7.
68. *Стуров Н. В.* Клиническая фармакология НМГ: важнейшие аспекты // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 11. — С. 38–42.
69. *Талаева Т. В.* Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов // Українский ревматологічний журнал. — 2001. — № 3–4 (5-6). — С. 45–52.
70. *Тер-Ованесов М. Д., Маджуга А. В.* Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике // Практическая онкология. — 2001. — № 1 (5) — С. 25–32.
71. *Трапезникова М. Ф., Глыбин П. А., Морозов А. П.* и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. — 2008 — № 4. — С. 82–87.
72. *Трашков А. П.* Влияние пентоксифиллина на развитие лимфосаркомы Плисса // Материалы VII съезда онкологов России. 29–30 октября 2009 г. — 2009. — Т. 1. — С. 82–83.
73. *Трашков А. П., Васильев А. Г., Хайцев Н. В.* и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2011. — 1 (33). — С. 148–153.
74. *Тюренков И. Н., Воронков А. В., Снигур Г. Л.* Морфологическая оценка структурных изменений в эндотелии сосудов почек у крыс с экспериментально вызванной недостаточностью сексуальных гормонов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. — 2006. — № 3. — С. 13–15.
75. *Учваткин Г. В., Рыжков В. К., Петрова С. Н.* и др. Неотложная эмболизация сосудов, как метод борьбы с кровотечением при раке мочевого пузыря // Малоинвазивные методы диагностики и лечения в современной урологии. Материалы IV Международной научно-практической конференции. — СПб, 2007. — С. 93–94.
76. *Ханин М. А., Тюрин К. В.* Физиологические механизмы системы свёртывания крови // Онкогематология. — 2007. — Т. 3. — С. 70–76.
77. *Ходоренко С. А., Шилова А. Н., Баркаган З. С.* и др. Венозные тромбоэмболии у онкологических больных в послеоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — №4 (28). — С. 59–61.
78. *Хомутов А. Е., Гиноян Р. В., Лушникова О. В.* Динамика изменения показателей тромбоэластограммы при введении гепарина // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. — 2008. — № 5. — С. 81–85.

79. *Хорева М. А., Воробьев Р. И., Нечунаева Е. В.* Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — № 5 (133). — С. 153–157.
80. *Червонцева А. М.* Повреждение сосудистого эндотелия в процессе лечения острых миелоидных лейкозов: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2008.
81. *Черний В. И., Городник Г. А., Андронова И. А.* Применение пентоксифиллина в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2008. — № 1–2 (22). — С. 330–333.
82. *Шилова А. И.* Оптимизация антитромботической профилактики и клинико-экономический анализ применения низкомолекулярного и нефракционированного гепаринов у онкологических больных: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Барнаул, 2008.
83. *Шитикова А. С.* Тромбоцитарное звено гемостаза // Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н. Н. Петрова, Л. П. Папаян. — СПб.: СПбГМУ, 1999. — С. 2–9.
84. *Шишло Л. М., Шамова Е. В., Александрова Е. Н.* и др. Действие опухолевых клеток карциномы шейки матки на тромбоциты человека // Онкологический журнал. — 2008. — Т. 2, № 3 (7). — С. 78–82.
85. *Andrassy K., Echenfelder V.* Are the pharmacokinetic parameters of low molecular weight heparins predictive of their clinical efficacy? // Thrombosis Research. — 1985. — Vol. 81. — P. 29–35.
86. *Baglin T. P.* Heparin induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment // Journal of Clinical Pathology. — 2001. — Vol. 54, № 4. — P. 272–274.
87. *Baron J. A. Gridley G., Weiderpass E.* et al. Venous thromboembolism and cancer // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1077–1080.
88. *Barton M. H., Moore J. N., Norton N.* Effects of pentoxifylline infusion on response of horses to in vivo challenge exposure with endotoxin // Am. J. Vet. Res. — 1997. — Vol. 58. — P. 1300–1307.
89. *Beer J. H., Haebertli A., Vogt A.* et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients // Thrombosis and Haemostasis. — 2002. — Vol. 88. — P. 745–749.
90. *Bergqvist D., Burmark U. S., Frisell J.* et al. Thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin started in the evening before elective general abdominal surgery: a comprasion with low-dose heparin // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 1990. — Vol. 16 (suppl). — P. 19–24.
91. *Blom J. W., Carine J. M., Doggen G. J. M.* et al. Malignancies, prothrombotic mutations and risk of venous thrombosis // JAMA. — 2005. — Vol. 293. — P. 715–722.
92. *Buick R. L., Rice J.* Long-term outpatient dalteparin (Fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety — a preliminary report // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. — 1999. — Vol. 5. — P. 67–71.
93. *Decensi A., Maisonneuve P., Rotmensz N.* et al. Effect of tamoxifen of venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial // Circulation. — 2005. — Vol. 111, № 5. — P. 650–656.
94. *Ellis L. M.* Tumor Angiogenesis // Horizons in Cancer Research. — 2002. — Vol. 3, № 1. — P. 4–22.
95. *Endemann D. H., Schiffrin E. L.* Endothelial dysfunction // Journal of the American Society of Nephrology. — 2004. — Vol. 15. — P. 1983–1992.
96. *Falanga A., Rickles F. R.* Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 1999. — Vol. 25. — P. 173–182.
97. *Falanga A., Levine M. N., Consonni R.* et al. The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: Results from a randomized trial // Thrombosis and Hemostasis. — 1998. — Vol. 79, № 1. — P. 23–27.
98. *Folberg R., Hendrix M. J. C., Maniotis A. J.* Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 156. — P. 361–381.
99. *Green D., Hull R. D., Brant R.* et al. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular weight vs standard heparin // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 1476.
100. *Green K. B., Silverstain R. L.* Hypercoagulobility in cancer // Hematology / Oncology Clinics of North America. — 1996. — Vol. 10. — P. 499–530.
101. *Hettiarachchi R. J., Smorenburg S. M., Ginsberg 0. J.* et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread // Thromb. Haemost. — 1999. — Vol. 82, № 2. — P. 947–952.
102. *Hundelshausen P., Weber K. S. C., Huo Y.* et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 1772–1777.
103. *Kakkar A. K., Levine M., Pinedo H. M.* et al. Venous Thrombosis in Cancer Patients: Insights from the FRONTLINE Servey // The Oncologist. — 2003. — Vol. 8. — P. 381–388.
104. *Kakkar A. K., Chinswangwatanakul V., Tebbutt S.* et al. A characterization of the coagulant and fibrinolytic profile of human pancreatic carcinoma cells // Haemostasis. — 1998. — Vol. 28. — P. 1–6.
105. *Kakkar V. V.* Prevention of postoperative venous thromboembolism by a new low-molecular weight heparin fraction // Nouv. Rev. Fr. Hematol. — 1984. — Vol. 26. — P. 277–282.

106. *Kwaan H. C., Keet H. N.* Fibrinolysis and cancer // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. — 1990. — Vol. 16. — P. 230.
107. Lebeau B., Chastang C., Brechot J. M. et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer // Cancer. — 1994. — Vol. 74. — P. 38–45.
108. *Lee A.* Cancer and thromboembolic disease Pathogenic mechanisms // Cancer Treatment Reviews. — 2002. — Vol. 28. — P. 137.
109. *Levi M.* Therapeutic options in patients with DIC and cancer // Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. — 2003. — Vol. 33, № 1. — P. 46–47.
110. *Levine M., Rickles A., Kakkar A.* Thrombosis in cancer patients // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 607–611.
111. *Lopez-Pedrera C., Barbarroja N., Dorado G.* et al. Tissue factor as an effector of angiogenesis and tumor progression in hematological malignancies // Leukemia. — 2006. — Vol. 20, № 8. — P. 1331–1340.
112. *Luzzato G., Schafer A. I.* The prethrombotic state in cancer // Seminars in Oncology — 1990. — Vol. 17. — P. 147–158.
113. *Manka D., Collins R. G., Ley K.* et al. Absence of P-selection, but not intracellular adhesion molecule-1, attenuates neointimal growth after injury in apolipoprotein E — deficient mice // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 7. — P. 1000–1005.
114. *Mousa S.* Anti-angiogenic efficacy and mechanism of the low molecular weight heparin, Tinzaparin and Tissue Factor Pathway inhibitor // Haemostasis. — 2001. — V. 31. (suppl.1). — P. 86–87.
115. *Nash G. F., Turner L. F., Scully M. F.* et al. Platalets and cancer // Lancet Oncol. — 2002. — Vol. 3. — P. 425–430.
116. *Ornsein D. L., Zacharski L. R.* The use of heparin for treating human malignancies // Haemostasis. — 1999. — Vol. 29 (suppl. 1). — P. 48–60.
117. *Prandoni P., Falanga A., Piccoli A.* Cancer, thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia // Thrombosis Research. — 2007. — Vol. 120, № 2. — P. 137–140.
118. *Prandoni P., Falanga A., Piccioli A.* Cancer and venous thromboembolism // Lancet Oncology — 2005. — Vol. 6. — P. 401–410.
119. *Pradoni P.* Antithrombotic strategies in patients with cancer // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 141–144.
120. *Prandoni P., Lensing A. W. A., Cogo A.* et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis // Annals of Internal Medicine. — 1996. — Vol. 125. — P. 1–7.
121. *Rickles F. R., Falanga A.* Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer // Thrombosis Research. — 2001. — Vol. 102, № 6. — P. 215–224.
122. *Samlowski W. E., Vogelzang N. J.* Emerging drugs for the treatment of metastatic renal cancer // Expert Opin Emerg Drugs. — 2007. — Vol. 12. — P. 605–618.
123. *Sampson M. T., Kakkar A. K.* Coagulation proteases and human cancer // Biochemical Society Transactions. — 2002. — Vol. 30. — P. 201.
124. *Sorensen H. T., Mellemkjaer L., Olsen J. A.* et al. Prognosis of cancer associated with venous thromboembolism // The New England Journal of Medicine. — 2000. — Vol. 343. — P. 1846–1850.
125. *Sullivan G. W., Carper H. T., Novick W. J.* et al. Inhibition of the inflammatify actionof interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline // Infection and Immunity. — 1988. — Vol. 56, № 7. — P. 1722–1729.
126. *Takano S., Yosha Y., Kondo S.* et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the serum and tumor tissue of brain tumor patients // Cancer Research. — 1996. — Vol. 56. — P. 2185–2190.
127. *Trousseau A.* Phiegmasia alba dolens // Balliere J. B. editor. Clinique medicale de l"Hotel-Dieu de Paris, 2nd ed. — Paris, Balliere, 1865. — Vol. 3. — P. 654–712.
128. *Vivanco I., Sawyers C.* The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer // Nat Rev Cancer. — 2002. — Vol. 2. — P. 489–501.
129. *Volodavsky I., Ilan N., Nadir Y.* et al. Heparanase, heparin and the coagulation system in cancer progression // Thrombosis Research. — 2007. — Vol. 120, № 2. — P. 112–120.
130. *Wang A., Templeton D. M.* Inhibition of mitogenesis and c-fos induction in mesangial cells by heparin and heparin sulfates // Kidney International. — 1996. — Vol. 49, № 2. — P. 437–448.
131. *Zacharski L. R., Prandoni P., Monreal M.* Warfarin versus low-molecular-weight heparin therapy in cancer patients // The Oncologist. — 2005. — Vol. 10. — P. 72–79.

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN ONCOLOGY: CONTEMPORARY CONCEPTS AND PENDING PROBLEMS

Trashkov A. P., Vasiliev A. G., Tsygan N. V., Khaitsev N. V., Marchenko S. P., Naumov A. B., Kolesnichenko A. V., Khubulava G. G., Suvorov V. V., Kravtsova A. A.,

◆ **Resume.** Malignant tumors cause considerable influence upon all vital functions of the organism including the hemostasis system. The mechanisms of this influence are manifold and mostly nonspecific. Activated hemostasis proved to play a substantial role in the development and metastasis of tumors. Dysfunction of hemostasis at early stages of oncologic ailments

and high rates of thromboembolic complications in oncologic patients prompt an important issue of methods for correction of these dysfunctions for controlling the development of oncologic process as well as its complications for improving the ailment's prognosis and the patients' quality of life. Nowadays medicinal antithrombotic prophylaxis and therapy targeted at all hemostasis system components is considered to be an absolutely necessary component of oncologic patients' treatment. Pharmacologic treatment may be considered a factor improving the access for chemical preparations and immune effectors to the tumor. Experimental as well as clinical studies have revealed direct anticoagulants namely non-fractioned and low-molecular heparins, indirect anticoagulants, antiaggregants and angioprotectors to be most effective in prophylaxis and treatment of oncologic ailments' thromboembolic complications. However nowadays studies of interactions between hemostasis system and the tumor are mostly descriptive or registrative. The data on interrelation between hemostasis system components and tumor factors are fragmentary and contradictory. Major principles for prophylaxis and treatment of oncologic patients are empirical and necessitate detailed pathogenetic substantiation.

◆ **Key words:** tumor; carcinogenesis; hemostasis system; thrombosis; heparin; pentoxiphillin.

◆ Информация об авторах

Трашков Александр Петрович — к. м. н., заведующий лабораторией экспериментальной медицины Научно-исследовательского центра, доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD. PhD, Assoc. Professor, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Васильев Андрей Глебович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики, заведующий Научно-исследовательским центром. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики.
E-mail: avas7@mail.ru.

Vasiliev Andrei Glebovich — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru.

Цыган Николай Васильевич — к. м. н., преподаватель кафедры нервных болезней. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России. 194044, Санкт-Петербург, Лесной пр., д. 2. E-mail: 77tn77@gmail.com.

Tsygan Nikolai Vasilievich — MD, PhD, Assistant Prof Dept. Of Neuropathology. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 2, Lesnoi pr., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: 77tn77@gmail.com.

Хайцев Николай Валентинович — д. б. н., профессор кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики.
E-mail: nvh195725@gmail.com.

Khaitsev Nikolai Valentinovich — MD. PhD, Dr. Biol. Sci., Full Professor, Dept.of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail nvh195725@gmail.com.

Марченко Сергей Павлович — д. м. н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО СПбГПМА, доцент кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Marchenko Sergei Pavlovich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Dept. of Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com.

Наумов Алексей Борисович — к. м. н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО СПбГПМА, заведующий отделением анестезиологии и реанимации первой клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: naumov99@gmail.com.

Naumov Aleksei Borisovich — MD, PhD, Assoc. Prof. Dept. Cardiovascular Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Колесниченко Андрей Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России 191013, гор. Санкт-Петербург, Загородный пр. д.47., 1 кафедра и клиника хирургии (усовершенствования врачей). E-mail: naumov99@gmail.com.

Kolesnichenko Andrei Vladimirovich — MD, Anestesiologist Dept. Anestesiology and Resuscitation of Surgical clinic named after P. A. Kupriyanov. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 47, Zagorodni pr., St. Petersburg, 191013, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Хубулава Геннадий Григорьевич — член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, главный кардиохирург Северо-Западного Федерального Округа, Лауреат Государственной премии, заведующий первой кафедрой и клиникой хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО СПбГПМА. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 191013, гор. Санкт-Петербург, Загородный пр. д.47., 1 кафедра и клиника хирургии (усовершенствования врачей). E-mail: naumov99@gmail.com.

Khubulava Gennadyi Grigorievich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of Cardiovascular Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Суворов Виталий Владимирович — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: naumov99@gmail.com.

Suvorov Vitalyi Vladimirovich — MD, Assistant Prof. Dept. Cardiovascular Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Biol. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

© В. И. Николаев,
Н. П. Денисенко, М. Д. Денисенко

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздравсоцразвития России

Резюме. Выявлены индивидуальные особенности формирования эмоционального стресса у людей с разным типом гемодинамики и эмоциональным балансом. Обследовано 156 здоровых волонтеров в возрасте от 19 до 26 лет обоего пола в исходном состоянии и в ситуации психоэмоционального напряжения. Изучены изменения гемодинамики в условиях стресса (с помощью интегральной реографии тела), оценена вариабельность сердечного ритма (с помощью ритмокардиографии) в условиях относительного функционального покоя и при воздействии эмоционального стресса, и выявлены изменения активности гипоталамо-тиреоидной системы у людей с разным эмоциональным балансом (при определении уровня тревожности, личностной и реактивной, агрессии, депрессии). О качестве адаптивных механизмов при стрессе можно судить по изменению характера гемодинамики в сочетании с динамикой эмоционального баланса. Нарушение адаптации наблюдалось у лиц с «отрицательным» эмоциональным балансом при нормо- и, особенно, гипердинамическом типах гемодинамики.

Ключевые слова: эмоциональный стресс; тип гемодинамики; процессы адаптации; эмоциональный баланс; вариабельность сердечного ритма.

УДК: 616.12-008+ 616.8

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ ТИПОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО БАЛАНСА И ГЕМОДИНАМИКИ

Выраженность и продолжительность эмоционального напряжения определяется не только видом и силой стресс-фактора, но и социально-личностным отношением к нему человека, а значит, зависит от индивидуальных свойств личности [1, 5, 7]. Однако несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению индивидуальных особенностей формирования психоэмоционального напряжения, отсутствуют данные о взаимосвязи процессов адаптации и «эмоционального баланса». «Эмоциональный баланс» — изменение проявлений свойств личности в условиях стресса (в активном состоянии) по сравнению с исходным состоянием. Остается невыясненным, какая динамика проявлений свойств личности является адаптивной, полезной для организма. При этом вопрос о роли эмоционального баланса как триггерного механизма индивидуальной адаптации, а также индивидуальные особенности функциональных изменений в эффекторных и регуляторных системах организма изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить и дать оценку изменений психологической реакции, гормонального звена регуляции, центральной гемодинамики во время эмоционального стресса у людей с разным типом эмоционального состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании проводили оценку эмоционального состояния: тревожность (личностная (Тл), реактивная (Тр)), агрессия (как психическое состояние (Ас), как свойство личности (Ал), как компонент в структуре темперамента (Ат) и как ответ (реакцию) на текущие события (Ар) — проводили по шкале Спилберга-Ханина; уровень депрессии определяли по опроснику В. Зунга [2]. Тип кровообращения определяли с помощью интегральной реографии тела (комплекс мониторный кардио-респираторной системы и гидратации тканей, компьютеризированный КМ-АР-01 «Диамант»). Вариабельность сердечного ритма (ВСР) определяли с помощью ритмокардиографии (пакет прикладных программ «КардиоКит» анализа ВСР для комплекса мониторного кардио-респираторной системы и гидратации тканей, компьютеризированного КМ-АР-01 «Диамант»). Определение уровня ТТГ, T_3, T_4 выполнены ИФА-методом в диагностическом лабораторном центре ООО «ВИТАМЕД» (СПб).

В исследовании приняло участие 156 здоровых волонтеров в возрасте от 19 до 25 лет обоего пола (68,8 % составили лица женского и 31,2 % — мужского пола). Ситуацией эмоционального стресса служила предэкзаменационная обстановка.

Таблица 1

Изменение психологического состояния во время эмоционального стресса у лиц с «положительным» эмоциональным балансом и разным типом гемодинамики

Показатель	Средние показатели в группе		1-я группа (45 человек)		2-я группа (21 человек)		3-я группа (24 человека)	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
Тл/Тр, баллы	37,0 [28–39]	45,0* [44–46]	38,0 [36–39]	48,3* [47–50]	36,6 [33–39]	45,2* [43–47]	36,4 [34–38]	41,6* [40–42]
Ач, баллы	20,2 [19–21]	20,7 [19–22]	19,6 [18–20]	21,0 [19–22]	20,6 [18–25]	20,6 [18–21]	20,5 [17–25]	20,5 [19–21]
Ат, баллы	8,27 [6–10]	7,6 [5–11]	8,0 [6–10]	6,67* [5–7]	8,5 [4–10]	7,83 [5–11]	8,3 [5–10]	7,7 [4–10]
Ас, баллы	8,26 [6–11]	9,22 [5–11]	8,3 [5–10]	9,67* [8–10]	8,17 [7–9]	9,5* [8–10]	8,3 [4–11]	8,5 [4–10]
Ар, баллы	–	12,7 [10–15]	–	12,0 [9–14]	–	11,2 [8–13]	–	13,3 [9–15]
УД, баллы	34,7 [30–39]	36,1 [31–39]	37,0 [31–38]	38,0 [35–41]	35,5 [33–40]	35,7 [32–39]	31,6 [30–32]	34,6 [29–37]

Примечание: данные представлены медианой (первое число), в скобках указан интерквартильный размах.
* – достоверные изменения по отношению к фоновым значениям, $p < 0,01$.

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона-Уайта, Шапиро-Уилкса) методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с данными реографии все испытуемые исходно были разделены на 3 группы: 1-я группа (44 %) — лица с гиподинамическим типом кровообращения, 2-я (27 %) — с нормодинамическим, 3-я (29 %) — с гипердинамическим.

Изучение данных психологического обследования выявило 3 основных типа реагирования на создание стрессорной ситуации: 1 — увеличение тревожности (Тл < Тр), описываемое в литературе как «положительный» эмоциональный баланс; 2 — отсутствие изменений показателя тревожности (Тл = Тр), т. е. «равновесный» эмоциональный баланс; 3 — снижение тревожности при ЭС (Тл > Тр) — «отрицательный» эмоциональный баланс [3].

Первичный анализ психологического ответа на эмоциональный стресс (вне зависимости от стрессиндуцированного изменения гемодинамики) выявил в каждой из исследуемых групп наличие всех видов эмоционального баланса, причем изменение тревожности сопровождалось изменениями уровней агрессии и депрессии.

В первой группе испытуемых (69 человек) «положительный» эмоциональный баланс имели 45 человек, «равновесный» — 7 человек, «отрицательный» — 17 человек. Распределение в других группах было следующим: во 2-й группе (42 человека) «положительный» эмоциональный баланс определили у 21 человека, «равновесный» — у 14 испытуемых. В 3-й группе исследования (45 человек) психоэмоциональная реакция на стресс была идентичной: реактивная тревожность превышала личностную у 24 человек, равновесие эмоционального баланса наблюдалось у 7 человек, и у 14 испытуемых личностная тревожность была выше, чем реактивная.

Таким образом, у большинства волонтеров (90 человек), независимо от исходного типа гемодинамики, личностная тревожность была достоверно меньше, чем показатели тревожности в ответ на эмоциональный стресс ($p < 0,01$). Именно в этой группе отмечалось единообразие психологического ответа на эмоциональное воздействие вне зависимости от исходного типа гемодинамики и, что особенно интересно, вне зависимости от «стрессом вызванного» изменения типа кровообращения. Так, достоверно увеличивалась Тр (на 21,6 % в среднем по группе) ($p < 0,01$), соответствующая «умеренной тревожности»; показатели изменений агрессии как свойств личности и враждебности в ответ на ситуацию экзамена отличались на уровне средних значений (табл. 1).

Показатель Ат имел тенденцию к снижению во всех подгруппах, а наибольший показатель Ар был все-таки у лиц, имевших гипердинаический тип кровообращения. Уровень депрессии не превышал $36,1 \pm 0,27$ баллов ($p < 0,01$), что соответствовало «низкому уровню депрессии».

Несмотря на малочисленность группы с «равновесным» эмоциональным балансом (21 человек) с помощью непараметрических стати-

Таблица 2

Изменения психологического состояния во время эмоционального стресса у лиц с «равновесным» эмоциональным балансом и разным типом гемодинамики

Показатель	Средние показатели в группе		1-я группа (7 человек)		2-я группа (7 человек)		3-я группа (7 человек)	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
Тл/Тр, баллы	42,4 [40–44]	42,4 [39–43]	43,7 [41–45]	43,7 [41–46]	42,5 [40–44]	42,5 [40–44]	41,0 [38–43]	41,0 [38–43]
Ач, баллы	21,9 [18–23]	20,5 [17–23]	23,5 [21–25]	23,8 [21–26]	26,5 [26–28]	21,5* [20–22]	15,8 [15–17]	16,3* [15–17]
Ат, баллы	9,08 [9–11]	8,51 [7–10]	9,75 [7–11]	9,5 [7–10]	11,0 [9–11]	9,75* [9–10]	6,5 [4–7]	6,3 [4–7]
Ас, баллы	8,83 [6–10]	9,27 [8–10]	9,25 [6–10]	9,5 [7–10]	10,75 [8–10]	10,5 [8–11]	6,5 [6–7]	7,8* [7–8]
Ар, баллы	–	12,9 [10–14]	–	13,5 [10–15]	–	14,0 [12–16]	–	11,3 [8–13]
УД, баллы	39,3 [35–40]	38,1 [36–39]	39,8 [35–41]	40,0 [35–43]	39,8 [36–41]	35,5 [30–41]	38,3 [34–42]	38,8 [35–41]

Примечание: данные представлены медианой (первое число), в скобках указан интерквартильный размах.
* – достоверные изменения по отношению к фоновым значениям, $p < 0,01$.

стических методов были выявлены следующие закономерности. Средние значения Тл и Тр колебались от 41,0 [39–42] балла до 43,7 [40–44] баллов ($p < 0,681$), что соответствовало «умеренной тревожности». Наблюдалась аналогичная предыдущей группе тенденция к снижению Ат во время стресса, однако показатели Ач и Ас были различными у людей с разными исходными типами гемодинамики (табл. 2). Значения УД также показывали отсутствие депрессии.

У лиц, составивших группу испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом (45 человек) уровень личностной тревожности соответствовал уровню «высокая»: 48,4 [45–51] балла ($p < 0,01$). При воздействии стресса уровень тревожности снижался (44,4 [41–50] балла, $p < 0,01$), однако соответствовал значению «умеренно-высокая».

Изменения показателей спектра агрессии во время стресса были аналогичны предыдущим в других группах, однако именно в этой группе наблюдалось разнообразие психологической реакции у людей с разными типами гемодинамики (табл. 3).

Так, у лиц с гипердинамическим типом наблюдалось увеличение средних значений Ач до 25,2 [24–25] баллов ($p < 0,01$), Ас до 10,8 [10–11] баллов ($p < 0,01$) и наибольшее увеличение средних значений Ар до 13,8 [13–14] баллов ($p < 0,01$). Показатели уровня депрессии (по средним значениям) были выше, чем в 1-й и 2-й группах, однако не превышали нормальных значений для данной возрастной группы.

При выявлении изменений гемодинамики у людей с разным эмоциональным балансом, нами были установлены следующие особенности: вне зависимости от вновь сформированного типа кровообращения, в целом в группе с «положительным» эмоциональным балансом наблюдалось увеличение ЧСС с $61,1 \pm 0,09$ уд/мин до $85,8 \pm 0,15$ уд/мин ($p < 0,01$), нарастание МОК до $7,48 \pm 0,25$ л/мин, при МОК $= 5,52 \pm 0,41$ л/мин в фоне ($p < 0,05$), сохранение СИ и УОК (табл. 4).

Анализ вариабельности сердечного ритма показал активацию симпатического звена регуляции, что проявилось снижением SDNN на 33,7 %, и нарастание ИН на 80,2 % (табл. 5).

Следует отметить, что адаптивные возможности организма у испытуемых с «положительным» эмоциональным балансом расценивались как состояние удовлетворительной адаптации (ИФИ $= 2,26 \pm 0,17$ балла, $p < 0,05$); ПАРС ($4,1 \pm 0,19$ у. е., $p < 0,05$) соответствовал «выраженному функциональному напряжению» (табл. 5).

Аналогичные изменения гемодинамики и степень напряжения регуляторных систем наблюдалась у волонтеров с «равновесным» эмоциональным балансом. Наибольшие изменения гемодинамики и наивысшее напряжение регуляторных систем были выявлены среди испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом. Так, поддержание МОК в период ЭС происходило за счет увеличения ЧСС при снижении УОК до $61,1 \pm 0,71$ мл при $72,8 \pm 0,25$ мл в фоновом состоянии ($p < 0,05$). Активация симпатического звена регуляции также была наибольшей в группе индивидов с «отрицательным» эмоциональным балансом, ИН составил $255,6 \pm 0,81$ у. е. ($p < 0,05$). Уровень функционирования организ-

Таблица 3

Изменения психологического состояния во время эмоционального стресса у лиц с «отрицательным» эмоциональным балансом и разным типом гемодинамики

Показатель	Средние показатели в группе		1-я группа (17 человек)		2-я группа (14 человек)		3-я группа (14 человек)	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
Тл/Тр, баллы	48,4 [45–49]	44,4 [40–49]	50,0 [49–51]	46,0* [45–46]	48,0 [41–52]	44,2 [42–48]	47,3 [45–51]	43,0 [40–49]
Ач, баллы	24,4 [21–25]	22,3 [20–24]	22,7 [19–23]	18,6 [17–21]	26,6 [25–27]	23,0* [23–24]	24,0 [23–24]	25,2* [24–26]
Ат, баллы	9,99 [8–11]	7,79 [5–10]	9,17 [8–11]	5,83 [4–6]	10,3 [9–11]	8,33 [7–10]	10,5 [9–11]	9,2 [8–11]
Ас, баллы	9,68 [7–10]	9,77 [7–11]	9,83 [5–10]	9,5 [5–11]	9,5 [8–10]	9,0 [8–11]	9,7 [8–12]	10,8* [10–11]
Ар, баллы	–	12,2 [10–14]	–	11,2 [7–13]	–	11,7 [10–12]	–	13,8* [12–14]
УД, баллы	38,4 [31–40]	41,5 [35–48]	37,8 [35–41]	40,0 [39–42]	40,5 [38–42]	41,3 [39–46]	37,0 [35–40]	43,2 [41–48]

Примечание: данные представлены медианой (первое число), в скобках указан интерквартильный размах.
* – достоверные изменения по отношению к фоновым значениям, $p < 0,01$

Таблица 4

Изменение показателей ИРГТ во время ЭС у людей с разным типом психологической реакции

Показатель	«Положительный» эмоциональный баланс		«Равновесный» эмоциональный баланс		«Отрицательный» эмоциональный баланс	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
ЧСС, уд/мин	69,1 ± 0,09	85,8 ± 0,15*	67,8 ± 0,21	84,9 ± 0,17*	68,5 ± 0,03	85,1 ± 0,05*
МОК, л/мин	5,52 ± 0,41	7,48 ± 0,25*	6,01 ± 0,51	5,9 ± 0,61	5,75 ± 0,37	5,21 ± 0,42
УОК, мл	79,7 ± 0,52	78,0 ± 0,51	78,3 ± 0,31	79,1 ± 0,34	72,8 ± 0,25	61,1 ± 0,71*
УИ, мл/м^2	48,1 ± 0,31	42,5 ± 0,53	43,1 ± 0,27	39,1 ± 0,15	47,8 ± 0,31	41,0 ± 0,28*
СИ, л/м^2	3,8 ± 0,18	3,7 ± 0,27	3,12 ± 0,21	3,29 ± 0,28	3,4 ± 0,31	3,39 ± 0,41
КИТ, у.е.	77,2 ± 0,52	80,1 ± 0,65	73,7 ± 0,41	75,9 ± 0,15	78,9 ± 0,27	80,5 ± 0,27

Примечание: * – достоверные различия по отношению к фоновым исследованиям, $p < 0,05$.

ма расценивался как возникновение напряжения механизмов адаптации (ИФИ = 2,67 ± 0,52 балла, $p < 0,05$), а значение ПАРС (4,9 ± 0,72 у. е., $p < 0,05$) характеризовало переход «выраженного» в «резко выраженное функциональное напряжение».

Таким образом, можно предположить, что формирование «отрицательного» эмоционального баланса вызывает напряжение механизмов адаптации у лиц в период ЭС.

Известно, что эмоциональный стресс сопровождается увеличением активности гипофизарно-надпочечниковой, симпато-адреналовой, тиреоидной систем [4, 8]. Было установлено, что во время эмоционального стресса у испытуемых разных групп происходило изменение концентрации гормонов гипофизарно-щитовидной системы. При анализе взаимосвязи типа психологической реакции и степени активации тиреоидной системы было отмечено, что у лиц с «положительным» эмоциональным балансом, вне зависимости от исходного типа гемодинамики, увеличивался уровень ТТГ в крови от 139,8 % ($p < 0,05$) до 272,1 % ($p < 0,01$) по отношению к индивидуальным фоновым значениям (рис. 1). При этом концентрация Т3 и Т4 также увеличивалась.

У лиц с «равновесным» эмоциональным балансом наблюдались неоднозначные изменения тиреоидного ответа на ЭС. Так, уровень ТТГ увеличивался у лиц с исходно гипо- и гипердинамическим типом кровообращения (на 34 % и 135,4 % соответственно). У лиц с исходно нормодинамическим типом наблюдалось снижение ТТГ на 21,9 % ($p < 0,05$) при незначительном увеличении Т3 и Т4 (на 14,4 % и 85,4 % соответственно). У остальных испытуемых уровень Т3 практически не отличался от фоновых значений, при увеличении Т4 (в 2 раза) у лиц с исходно гипердинамическим типом кровообращения.

У волонтеров с «отрицательным» эмоциональным балансом наблюдалось снижение концентрации Т3 (особенно у лиц с исходно гипердинамическим типом гемодинамики — на 6 %).

Таблица 5

Изменение показателей ВСР и уровня функционирования систем во время ЭС у людей с разным типом психологической реакции

Показатель	Тл < Тр		Тл = Тр		Тл > Тр	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
SDNN, мс	51,4 ± 0,05	40,7 ± 0,15*	56,2 ± 0,68	36,5 ± 0,15*	50,6 ± 0,25	40,7 ± 0,27
RMSSD, мс	61,5 ± 0,15	40,5 ± 0,21*	45,0 ± 0,03	31,1 ± 0,29	52,3 ± 0,03	40,7 ± 0,25*
ИН, у. е.	102,1 ± 0,45	182,2 ± 0,61*	103,2 ± 0,25	185,4 ± 0,27*	103,8 ± 0,62	255,6 ± 0,81*
LF %	52,3 ± 0,04	51,5 ± 0,04	67,3 ± 0,15	31,0 ± 0,21*	59,7 ± 0,21	36,1 ± 0,25
HF %	47,7 ± 0,03	48,5 ± 0,02	39,7 ± 0,15	69,0 ± 0,05*	35,1 ± 0,15	70,0 ± 0,12*
VLF, мс^2	121,7 ± 0,15	261,0 ± 0,15*	502,1 ± 0,27	183,7 ± 0,38	64,9 ± 0,27	30,0 ± 0,25*
ПАРС, у. е.	3,05 ± 0,15	4,1 ± 0,19*	3,5 ± 1,2	4,0 ± 0,8	3,83 ± 0,29	4,9 ± 0,72*
ИФИ, баллы	1,81 ± 0,21	2,26 ± 0,17	1,75 ± 0,35	2,07 ± 0,31	1,69 ± 0,21	2,67 ± 0,52*
Примечание: * – достоверные различия по отношению к фоновым исследованиям, p < 0,05.						

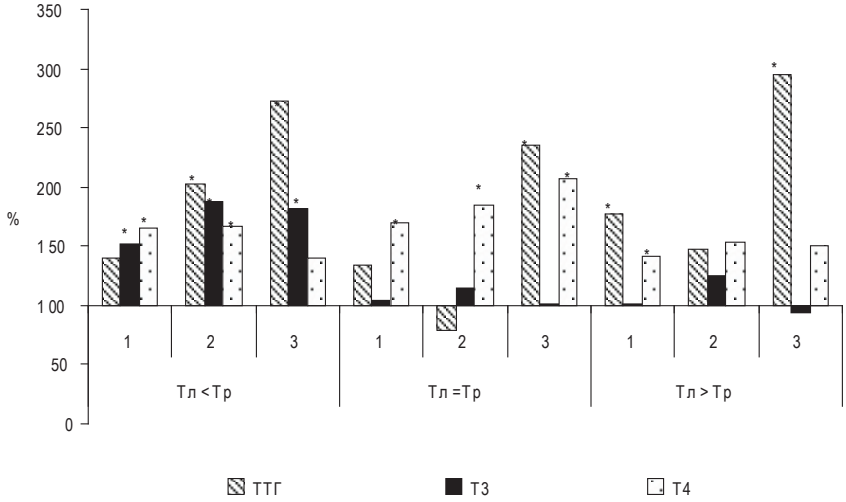

Рис. 1. Динамика изменения уровня тиреоидных гормонов в крови у лиц с разной степенью психологической реакции (в % к индивидуальным фоновым значениям, признанным за 100 %). Примечание: * – достоверные различия по сравнению с исходными, p < 0,05

Концентрация Т4 возрастала у всех испытуемых (на 48,2 % в среднем по группе) при достоверном увеличении ТТГ от 147,5 % у лиц с нормодинамическим типом кровообращения до 194,9 % у лиц с гипердинамическим типом кровообращения (p < 0,05).

Неоднозначные изменения со стороны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в группах отражают степень нарушения регуляции и реагирования сердечно-сосудистой системы, уровень дезадаптации. У испытуемых с «равновесным» и, особенно, «отрицательным» эмоциональным балансом наблюдалась тенденция к снижению Т3 на фоне высоких (до 3,735 [3,43–3,85] мкЕд/мл, p < 0,05) значений ТТГ и Т4 (178,105 [177,5–179,2] нмоль/л, p < 0,05), что может рассматриваться как формирование дисфункции тиреоидной системы при «тяжелом стрессе» [6].

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что психологическая реакция личности на ЭС не только характеризуется особыми механизмами регуляции и функции эффекторных систем организма, но и влияет на адаптивные механизмы в условиях физиологического реагирования на неблагоприятную ситуацию (ЭС).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баевский Р. М.* Теоретические основы донозологической диагностики / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева // Донозология и здоровый образ жизни. – 2008. – № 2 (3). – С. 2–13.
2. *Брайт Д.* Стресс: теория, исследования, мифы / Д. Брайт, Ф. Джонс. – СПб. : Олма-пресс, 2003. – 353 с.
3. *Николаев В. И.* Особенности формирования эмоционального напряжения и изменение гемо-

динамики у человека во время психоэмоционального стресса / В. И. Николаев, М. Д. Денисенко // Профилактическая и клиническая медицина. — СПб, 2010. — № 1(34). — С. 47–50.
4. *Пшенникова М. Г.* Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2000. — № 4. — С. 21–31.
5. *Судаков К. В.* Мотивация — основа психической деятельности // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2006 — № 7. — С. 5–17.
6. *Тапбергенов С. О.* Синдром адрено-тиреоидной недостаточности // Наука и здравоохранение. — 2003. — № 1. — С. 5–12.
7. *Ткаченко Л. Н., Валуцина В. М., Асланова Е. А., Куляс В. М.* и др. Гормонально-метаболические изменения у лиц с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу // Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 170–173.
8. *Agid O., Shalev A. Y., Lerer B.* Triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in posttraumatic stress disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 62, № 3. — P. 169–173.

PECULIARITIES OF EMOTIONAL STRESS DEVELOPMENT IN PERSONS WITH VARIOUS TYPES OF EMOTIONAL BALANCE AND HEMODYNAMICS

Nikolaev V. I., Denisenko N. P., Denisenko M. D.

◆ **Resume.** The peculiarities of the emotional tension formation among people with different types of hemodynamics and emotional balance were revealed. 156 healthy volunteers (at the age of 19–26, male and female) were examined when they were calm and when they experienced emotional stress. Changes of the central haemodynamics by the influence of emotional stress were researched with the help of integral reography of the body, heart rate variability in the situation of functional rest and during psychoemotional tension formation were assessed by using rithmocardiography. Changes of hypothalamo-thyroid system were defined in volunteers with different emotional balance. And the influence of dynamic of cardio-vascular indices on adaptive processes in account to emotional balance was defined. Emotional balance was researched by definition of the indicators of anxiety, aggression, and depression. The quality of adaptive mechanisms in the situation of stress formation may be assessed by the character of haemodynamic changes in combination with emotional balance. The failure of adaptive systems was revealed among people with "negative" emotional balance and initial normo- and especially hyperdynamic type of haemodynamics.

◆ **Key words:** emotional stress; type of haemodynamics; process of adaptation; emotional balance; heart rate variability.

◆ Информация об авторах

Николаев Валентин Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России. Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41.
E-mail: pathphys@mail.ru.

Денисенко Наталия Петровна — д. м. н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России. Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41.
E-mail: natalya_denisen@mail.ru.

Денисенко Мария Дмитриевна — ассистент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России. Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41.
E-mail: maryadenisenko@yandex.ru.

Nikolaev Valentine Ivanovich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Department of Pathophysiology of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya ul. 41.
E-mail: pathphys@mail.ru.

Denisenko Natalia Petrovna — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor of the Department of Pathophysiology of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya ul. 41.
E-mail: natalya_denisen@mail.ru.

Denisenko Maria Dmitrievna — MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pathophysiology of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya ul. 41. E-mail: maryadenisenko@yandex.ru.

© А. Н. Косова, А. А. Кравцова, Л. В. Тыртова

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

ОЦЕНКА РОСТА, УРОВНЯ ИФР-1 И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Резюме. Сахарный диабет типа 1 (СД 1) является самой распространенной эндокринной патологией у детей. Заболеваемость увеличивается с каждым годом, а возраст заболевших становится все более ранним, что неизбежно приводит и к более раннему возрасту развития осложнений. Необходим тщательный контроль диабета для улучшения качества и продолжительности жизни таких пациентов. Одним из критериев компенсации диабета, является физическое развитие ребенка. Известно, что задержка роста является одним из осложнений диабета. Помимо соматотропина в регуляции роста задействованы и другие гормоны, в частности инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1), концентрация которого при диабете может изменяться. В данном исследовании, была поставлена цель изучить влияние нарушенной секреции ИФР-1 на рост ребенка с сахарным диабетом 1-го типа. Обследовано 59 детей с СД 1. В результате исследования, выявлено снижение концентрации ИФР-1 у 93 % детей с задержкой роста, и у 56 % детей с нормальным ростом, на основании чего сделан вывод о важной роли ИФР-1 в физическом развитии детей.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1; инсулиноподобный фактор роста-1; задержка роста; стеатоз.

УДК: 616.379-008.64-053.2

С каждым годом проблема сахарного диабета типа 1 (СД 1) становится все актуальнее. Число детей со впервые выявленным диабетом неуклонно растет. Общая распространенность СД 1 в популяции варьирует от 0,7:100 000 случаев в год (г. Карачи, Пакистан), до 40 : 100 000 в год (Финляндия). В странах, где СД 1 был ранее редкой патологией, заболеваемость также возрастает. Так, в Тайланде в 1984–1985 гг. она составляла 0,2 : 100 000 в год, а к 1995 г., уже 1,65 : 100 000 случаев в год [12].

Девочки и мальчики заболевают примерно с одинаковой частотой. Возрастные пики заболеваемости приходятся на 5–7 лет (возможно, это связано с началом учебы в школе и сопутствующим стрессом) и на возраст полового созревания (противодействие инсулину половых стероидов и гормона роста). Отмечается тенденция к снижению возраста пациентов, все больше детей заболевает СД 1 уже в 1–2 года. Причины столь стремительного роста заболеваемости и все более раннего дебюта диабета в настоящее время достоверно не найдены. СД 1 относится к заболеваниям с мультифакториальным типом наследования.

Определено более 20 диабетогенных локусов на разных хромосомах, обозначающиеся IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus). Однако, наличие аллелей MHC высокого риска обеспечивает до 40 % генетической предрасположенности, но в большинстве случаев не приводит к развитию диабета [7]. Этот факт, а также дискордантность среди близнецов, преимущественно осенне-зимняя сезонность выявления СД 1, различная заболеваемость в странах (феномен «широтного градиента» — увеличение заболеваемости по мере удаления от экватора [2]), заставляют искать некие внешние причины, которые могут дать начало аутоиммунному процессу у предрасположенных лиц.

Среди таких причин особое внимание исследователей сосредоточено на возможном влиянии вирусных инфекций, вакцинации, химических веществ и лекарственных препаратов, особенностях питания.

Такие исследования проводились в структуре BABYDIAB [9, 10, 13] и многих других работ [6, 7, 8, 11]. По их данным, несмотря на наличие осенне-зимней сезонности заболеваемости, установить связь СД 1 с перенесенными вирусными инфекциями верхних дыхательных путей не удалось. Как и с количеством полученных вакцинаций, включая БЦЖ, АКДС, вакцинацию от полиомиелита, гемофильной инфекции, клещевого энцефалита, кори, эпидемического паротита и краснухи [9]. Врожденная краснуха признана значимым фактором риска, вызывая в 40 % случаев нарушение толерантности к глюкозе, а в 10–15 % при наличии генов предрасположенности MHC-DR3 и/или MHC-DR4 — инсулинозависимый сахарный диабет в детском и подростковом возрасте [12]. Выявлена связь между перенесенной ротовирусной и энтеровирусной инфекцией, и первыми появлениями или повышениями титров островковых аутоантител. Среди энтеровирусов особо патогенными считаются вирусы Коксаки B3 и B4, проявляющие прямое β-цитотропное действие, а так же имею-

щие полипептиды, схожие по своему строению с глутаматдекарбоксилазой [1]. Цитотропными для поджелудочной железы являются цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барр, краснухи. Фактором риска считаются вирусные инфекции у матери в период беременности [3, 11].

Заболевание резко ухудшает качество жизни пациентов и членов их семей, делая их зависимыми от заместительной терапии, диеты, образа жизни. Неизбежное развитие осложнений, уже через несколько лет, может привести к тяжелой инвалидизации больных. Например, в 30% случаев, показанием для гемодиализа, является хроническая почечная недостаточность, вызванная диабетической нефропатией и развивающаяся через 5–15 лет от начала диабетической нефропатии при условии рациональной терапии [4].

Отмечается тенденция к снижению возраста пациентов. Неизбежное развитие осложнений уже через несколько лет может привести к тяжелой инвалидизации больных. Важным критерием компенсации СД 1, помимо стабильного уровня гликемии и гликированного гемоглобина, являются показатели физического развития. Известно, что одним из осложнений СД 1 является задержка роста и, крайнее проявление нарушения физического и полового развития — синдром Мориака, при котором, в результате хронической недостаточности инсулина и длительной гипергликемии формируются низкорослость, отставание в половом развитии, гепатомегалия. Увеличение печени развивается из-за избыточного поступления в гепатоциты нейтрального жира и свободных жирных кислот. Формируется такое осложнение, как стеатоз печени. Печень может быть значительно увеличена, плотная. Возможна болезненность из-за растяжения печеночной капсулы и нарушения оттока желчи. В сыворотке крови при этом определяется повышенный уровень липидов [5, 12]. Возможно повышение печеночных трансаминаз. Функция печени страдает. Применение инсулинов длительного действия снизило частоту этого осложнения, но у части пациентов синдром Мориака развивается вследствие плохого контроля диабета [12].

Помимо соматотропина в регуляции роста задействованы и другие гормоны, в частности инсулиноподобный фактор роста (ифр-1), концентрация которого при диабете может изменяться. Несмотря на то, что ифр-1 может синтезироваться различными тканями организма, основным его поставщиком являются макрофаги печени [1]. Явления стеатоза, ацидоза, преобладание катаболических процессов негативно влияют на продукцию ифр-1 печенью, что при наличии длительной декомпенсации, вероятно, может служить причиной задержки роста. В связи с этим в настоящее время представляются весьма актуальными исследования изменений концентраций ифр-1 у детей с СД 1.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние нарушенной секреции ифр-1 на рост ребенка с сахарным диабетом 1 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 59 детей с СД 1 типа: 29 мальчиков и 30 девочек. Возраст пациентов от 4 до 17 лет (средний 13,6 лет), стаж СД 1 от 3 до 14 лет (6,6 лет). Пациенты поступали на эндокринное отделение СПбГПМА в плановом порядке для очередного обследования на предмет выявления возможных осложнений, контроля течения заболевания и коррекции инсулинотерапии. Дети, поступившие в экстренном порядке в связи с декомпенсацией СД 1, обследовались после достижения компенсации состояния. Все обследования проводились после получения согласия детей и их родителей.

Оценка роста пациентов производилась с помощью параметрических таблиц. Для оценки состояния печени всем детям проводились УЗИ органов брюшной полости и биохимический анализ крови, включающий следующие показатели: общий белок, белковые фракции: АЛТ, АСТ, билирубин и фракции: холестерин, триглицериды, β-липопротеиды, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, коэффициент атерогенности.

Гормональное обследование: определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ифр-1). Для этой цели использовался набор реагентов для иммуноферментного исследования IGF-I 600 ELISA производства DRG Instruments GmbH (Германия).

Учитывая половые различия в секреции СТГ и, соответственно, ифр — 1, появляющиеся в 10-11 лет у девочек и 12–13 лет у мальчиков все дети были разделены по полу и возрасту на 4 группы: 1) Девочки до 12 лет (n=5); 2) Девочки от 12 лет (n=25); 3) Мальчики до 14 лет (n=12) и 4) Мальчики от 14 лет (n=17).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа 1. Девочки до 12 лет, n=5. Средний возраст 9,2 лет (4–12), средний стаж диабета 4,6 лет (3–8). Значимых нарушений роста не выявлено. Стеатоз печени у 40% (n=2). У 80% пациенток (n=4), снижен уровень ифр-1. Только у одной па-

циентки он соответствует возрастной норме, причем это самая младшая из всех обследованных, с минимальным стажем СД, отсутствием осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Группа 2. Девочки старше 12 лет, n=25. Средний возраст 14,6 лет (12–17), средний стаж заболевания 6,7 лет (3–14). Низкий рост — у 4% (n=1). Стеатоз печени — 84% (n=21). У 88% (n=22), уровень ифр-1 снижен, в том числе у девочек с ростом выше среднего и высоким (у них впоследствии был зафиксирован хороший ночной выброс СТГ). Пациентки с нормальным уровнем ифр-1 (12%, n=3), также имели стеатоз печени.

Группа 3. Мальчики до 14 лет, n=12. Средний возраст 10,5 лет (6–13), средний стаж диабета 5,4 лет (4–6). Низкий рост выявлен у 25% (n=3) пациентов. Стеатоз печени 66,6% (n=8). У 41,7% (n=5) ифр-1 снижен, что у 3 мальчиков сочеталось с низким ростом. Нормальные уровни ифр-1 отмечались и при наличии стеатоза печени.

Группа 4. Мальчики от 14 лет, n=17. Средний возраст 15,4 лет (14–17), средний стаж заболевания 7,8 лет (3–14).

Низкий рост у 5,8% (n=1), синдром Мориака — 17,6% (n=3). Стеатоз печени 76,4% (n=13). Ифр-1 снижен у всех пациентов в этой группе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Низкорослость выявлена у 8,5% детей, синдром Мориака у 5,1%. Стеатоз печени отмечается у подавляющего большинства детей (74,5%). Еще у большего числа детей (81,3%) низкий уровень ифр-1. Длительность стажа СД 1 на эти показатели не влияла. Дети с ростом ниже среднего (от –1 до –2 SDS) сюда не были включены, т. к. это не является грубой задержкой роста. Среди всех обследованных эти дети составляют 11,8% (n=7), у всех них выявлены стеатоз и снижение ифр-1. У всех детей с различными вариантами задержки роста (за исключением одной пациентки), зафиксирован низкий уровень ифр-1 (93%). У девочки с низкорослостью и нормальным уровнем ифр-1 при дальнейшем обследовании был зафиксирован хороший ночной выброс СТГ. Также были обследованы дети с нормальным ростом (74,6%). В данной группе стеатоз печени выявлен у 72%, низкий уровень ифр-1 у 56%.

ВЫВОДЫ

1) У значительного процента обследованных детей с сахарным диабетом первого типа наблюдается задержка роста в структуре синдрома Мориака (5,1%), низкорослости (8,5%) и умеренной задержки роста (11,8%). 2) У 93% детей с нарушением роста различной степени, выявлена низкая концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 (ифр-1) в крови. У детей с нормальным ростом, снижение ифр-1 обнаружено в 56% случаев. ифр-1 играет важную роль в физическом развитии детей. 3) Низкий уровень ифр-1 может компенсироваться достаточными ночными выбросами СТГ, что, в конечном счете, позволяет избежать грубых нарушений роста. 4) Стеатоз выявлен у большинства обследованных детей с сахарным диабетом первого типа, независимо от их роста и стажа диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Основы патохимии. – СПб.: Элби, 2000. – 493 с.
2. *Кравец Е. Б.* Клинические лекции по детской эндокринологии. – Томск: Тандем-Арт, – 2004. – С. 114–117.
3. *Лавин Н.* (ред). Эндокринология. Пер.с англ. – М.: Практика, 1999. – С. 761–763.
4. *Салтыков Б. Б.* Механизмы развития диабетической нефроангиопатии // Журн. Архив патологии. – 2008. – Т. 70, Вып.5. – С.38–42.
5. *Шабалов Н. П.* Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. – СПб.: МедПресс, 2002. – С. 124–127.
6. *Brekke H. K., Ludviqsson J.* Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study // Pediatr Diabetes. – 2007. – Vol. 8(1): P. 11–14.
7. *Couper J. J.* Environmental triggers of type 1 diabetes // J.Paediatr Child Health. – 2001. – Vol. 37(3): – P. 218–220
8. *Harris S.* Can vitamin D supplementation in infancy prevent type 1 diabetes // Nutr.Rev. – 2002. – Vol. 60(4): P. 118–121.
9. *Hummel M., Füchtenbusch M., Schenkr M., Ziegler A. G.* No major association of breast-feedeng, vaccination, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB study // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23(7). – P. 969–974.
10. *Hummel S., Hummel M., Banpolzer J.* et al Development of autoimmunity to transglutaminase C in children of patients with type 1 diabetes: relationship to islet autoantibodies and infant feeding // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (2). – P. 390–394.
11. *Majeed A. A., Mea, Hassa K.* Risk factors for type 1 diabetes mellitus among children and adolescents in Basrah // Oman Med. – 2011. – Vol. 26(3). – P. 189–195.
12. *Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F.* Stanton.: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. – Saunders – 2007. – P. 932.

13. *Ziegler A. G., Schmid S., Huber D., Hummel M., Bonifacio E.* Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies // JAMA. — 2003. — Vol. 290 (13). — P. 1721–1728.

GROWTH, IFR-1 LEVEL AND LIVER FUNCTION ASSESSMENT IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Kosova A. N., Kravtsova A. A., Tyrtova L. V

◆ **Resume.** Diabetes mellitus type 1 (DM-1) is the most widely-spread endocrine pathology in children. Each year its morbidity shows a constant progress while the age of the patients demonstrates a tendency to decrease thus causing earlier onset of its complications. To improve the quality of life and longevity of the patients a thorough control of DM is necessary. One the benchmarks of DM compensation is the child's physical progress. Retardation of physical development and growth is known to be one of DM complications. There are other hormones involved in the regulation of growth besides growth hormone (somatotropin), namely Insuline-like growth factor (IGF) or somatomedine. Its blood plasma concentration is subject to change in DM patients. The present study was targeted at scrutinizing the effects of impaired IGF-1 secretion upon the growth of children with DM-1. All in all 59 children with Dm-1 were studied . The study yielded decreased IGF-1 blood plasma concentration in 93 % of children with delayed growth as well as in 56 % of children of normal height thus proving an important role of IGF-1 in physical development of the children.

◆ **Key words:** type 1 diabetes mellitus; insuline-like growth factor-1; retardation of growth; steatosis.

◆ Информация об авторах

Косова Анна Николаевна — старший лаборант кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: annainet@yandex.ru.

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Тыртова Людмила Викторовна — д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМА. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail; dr-tyrtova@yandex.ru.

Kosova Anna Nikolaevna — senior laboratory assistant. Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: annainet@yandex.ru.

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Biol. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Tyrtova Ludmila Viktorovna — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

© А. М. Мамбетова[1], Н. Н. Шабалова[2], А. А. Кравцова[2], Т. Р. Индароков[1]

[1] ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Миниобрнауки России, Нальчик
[2] ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России

Резюме. В статье представлены результаты анализа состояния ренин-альдостероновой системы у детей с врожденными пороками развития (ВПР) органов мочевой системы (ОМС) на фоне синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) различной степени тяжести и установлено, что средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ в сравнении с легкой, независимо от формы порока, сопровождаются у большинства больных гиперпродукцией ренина, нередко при отсутствии артериальной гипертензии. Сохранение высоких концентраций ренина на фоне терапии иАПФ (энап) рассматривается нами как показатель прогрессирования структурных изменений в почке, связанный с особенностями реакции соединительной ткани на фоне диспластического синдрома и может быть использован как прогностический тест. Терапия иАПФ оказывает положительное влияние на состояние парциальных функций почек при ВПР на фоне различной степени тяжести ДСТ.

Ключевые слова: ренин-альдостероновая система; врожденные пороки развития; дисплазия соединительной ткани.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ СИНДРОМА ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Частота врожденных и наследственных заболеваний ОМС, как причина формирования хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей, составляет, по данным различных авторов, 53–86 %. Первое место среди них занимают обструктивные нефро-уропатии [2, 10, 15, 16, 17, 22].

Врожденные пороки развития (ВПР), рассматриваются в последнее время как внутренние фенотипические признаки синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [3, 6], хотя еще в работе М. С. Игнатовой и П. Гроссмана [5] была отмечена повышенная частота внешних аномалий развития у детей с ХПН, при этом авторы подчеркивали, что внешние признаки дизэмбриогенеза, как правило, сочетались с анатомическими аномалиями строения почек и органов мочевыведения. Л. Н Абакумовой и Т. И. Кадуриной [7, 11] предложена балльная оценка степени тяжести ДСТ, используя которую, мы [8] ранее установили наличие у 75 % детей с пороками развития органов мочевыделительной системы (ОМС) средней и тяжелой степени тяжести ДСТ.

Особенности формирования и течение вторичных осложнений в виде артериальной гипертензии, нефросклероза при обструктивных уропатиях на фоне ДСТ различной степени тяжести не исследовались. Согласно современным представлениям, в механизмах развития вторичных осложнений и их прогрессировании при врождённых пороках развития ОМС у детей существенную роль играют компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензин II и альдостерон не только участвуют в вазомоции и регуляции баланса Na и К, но и действуют как факторы роста, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов, трансформирующего фактора роста β, синтез коллагена I типа и фиброгенез [18, 19, 21,23, 25, 27]. Степень тяжести синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) может определять скорость прогрессирования почечной патологии, влиять на прогноз.

Целью данной работы был анализ продукции ренина и альдостерона у детей с врожденными пороками ОМС на фоне различной степени тяжести ДСТ. Выявление связи между повышенной продукцией данных гормонов, формированием артериальной гипертензии, развитием нефросклероза и состоянием почечных функций. Оценка эффективности терапии иАПФ у детей с гиперренинемией при наличии или отсутствии синдрома артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 110 больных с врождёнными пороками развития ОМС на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани различной степени тяжести, из них 39 детей имели пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), 39 детей — гидронефроз и уретерогидронефроз и 32 ребенка — другие формы дизэмбриогенеза почек. Контрольную группу составили 12 клинически здоровых детей (табл. 1).

Клиническое обследование больных проводилось с 2005 по 2011 гг. в детском нефрологическом стационаре городской клинической больницы № 1 г. Нальчика. Часть детей обследована в отделениях

УДК: [616-007-053.1+ 616.6]+ 591.82]-053.2

Таблица 1

Распределение детей соответственно выделенным группам и степени тяжести ДСТ

Группы / Степень тяжести ДСТ	Врождённые пороки ОМС			Контрольная группа
	I	II	III	
	ПМР	Гидронефроз и уретерогидронефроз	Другие формы врождённых пороков развития	
	n=39	n=39	n=32	n=12
Лёгкая	12	10	11	–
Средняя	25	24	19	–
Тяжёлая	2	5	2	–

нефрологии, урологии Российской детской клинической больницы МЗ РФ, Московском НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, клинике урологии и нефрологии НЦЗД РАМН, отделении урологии Московской городской детской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского, НИИ урологии им. Лопаткина.

Всем больным проведено полное комплексное клинико-лабораторное и нефро-урологическое обследование с использованием инструментальных методов: УЗИ мочевой системы, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), экскреторная урография и микционная цистография, радионуклидные исследования с DMSA (радиоизотопная ренография, динамическая нефросцинтиграфия), оценка морфологического состояния стенозированных пиелоуретерального сегмента и дистального отдела мочеточника.

СМАД проводилось на аппарате BP Lab 2.0. a20W. Артериальное давление (АД) измерялось 1 раз в 30 минут в дневное время и 1 раз в 45 минут в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. За артериальную гипертензию (АГ) приняты значения АД выше 95-го перцентиля для длины тела ребёнка.

Все больные 2 раза в год осматривались специалистами: окулистом, стоматологом, оториноларингологом, неврологом, дерматологом, гинекологом (девочки). Радионуклидные исследования выполнены в отделе радиационной медицины Российского научного центра рентгенорадиологии, в отделении радиоизотопной диагностики Московской детской городской клинической больницы им. Н. Ф. Филатова, отделении радиоизотопной диагностики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Продукция ренина и альдостерона оценивалась иммуноферментным методом (в положении лежа). Исследования выполнены на кафедре патологической физиологии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, с использованием набора реагентов фирмы — RUO (США). При анализе продукции гормонов дети со средней и тяжелой степенью тяжести ДСТ были объединены в одну группу в связи с малочисленностью детей с тяжелой степенью ДСТ.

Анализ состояния

Парциальные функции почек оценивались стандартными методами.

У 53 больных с врождёнными пороками ОМС гормоны исследованы на фоне терапии ингибитором АПФ («Энап» фирмы «КРКА», Словения) на протяжении 6–12 месяцев (дети до 14 лет в дозе 0,2 мг/кг/24 ч в 1 приём, подростки — 5–10 мг/24 ч в 1 приём). Результаты проводимой терапии оценивали на основании клинических данных, СМАД, показателей функционального состояния почек, концентрации ренина, альдостерона, натрия и калия.

Статистическая обработка выполнена с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows v. 5.77. с использованием метода Стьюдента, критерия Манна-Уитни, Фишера. Анализ связи переменных проводили с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения уровня гормонов соответственно вариантам ВПР и степени тяжести ДСТ представлены в таблице 2.

Концентрация ренина при лёгкой степени тяжести ДСТ не зависела от формы порока и не отличалась от группы контроля. Средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ при всех вариантах ВПР сопровождались более высокими концентрациями ренина в сравнении как со здоровыми детьми, так и детьми с пороками на фоне легкой степени тяжести ДСТ. При этом выявлены различия между обструктивными и необструктивными формами порока. Достоверно более высокая концентрация ренина имела место в группах I и II (обструктивные варианты ВПР) в сравнении с группой III (необструктивные варианты). Обращает на себя внимание, что гиперпродукция ренина на фоне средней/тяжёлой степени тяжести ДСТ, нередко не сопровождалась синдромом артериальной гипертензии.

Таблица 2

Концентрация ренина и альдостерона соответственно группам и степени тяжести ДСТ

Группы	Степень тяжести ДСТ и число детей	Ренин			Альдостерон		
		нг/мл	Достоверность различий		пг/мл	Достоверность различий	
			Между группами	Между степенями тяжести		Между группами	Между степенями тяжести
I	1 (n=12)	1,08±0,18		$p_{1-2/3}<0,01$	97,1±15,4		$p_{1-2/3}<0,01$
	2/3 (n=27)	3,9±1,0**	$p_{I-III}<0,05$		285,2±47,3**	$p_{I-III}<0,05$	
II	1 (n=10)	0,95±0,17		$p_{1-2/3}<0,01$	147,1±73,5		
	2/3 (n=29)	3,0±0,5**	$p_{II-III}<0,05$		199,1±23,4*		
III	1 (n=11)	0,85±0,12		$p_{1-2/3}<0,05$	72,4±12,3		
	2/3 (n=21)	1,75±0,3*	$p_{I-III}<0,05$ $p_{II-III}<0,05$		108,2±15,7	$p_{I-III}<0,05$	
Контрольная группа (n=12)		0,9±0,02			91,3±12,1		
Нормативные показатели		0,08–1,13			10,0–160,0		

Примечание: различия достоверны с данными контрольной группы * p<0,05; ** p<0,01.
Примечание: 1 — лёгкая степень тяжести ДСТ; 2/3 — средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ

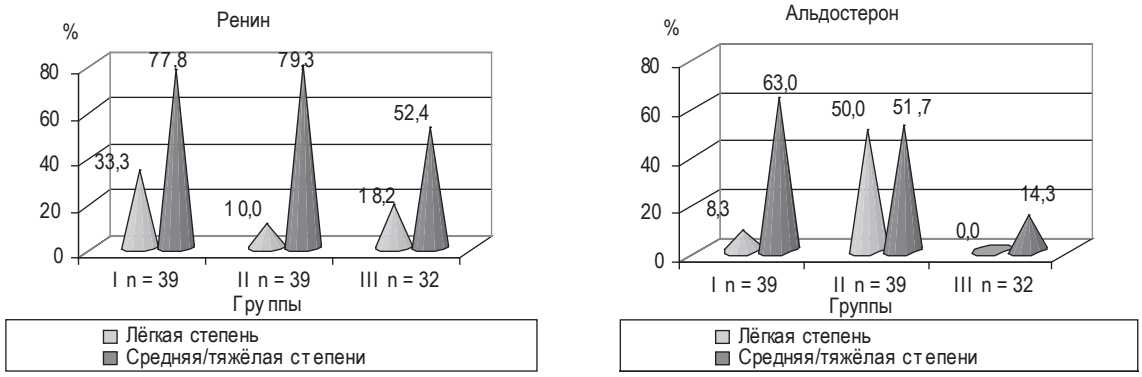

Рис. 1. Частота гиперпродукции ренина и альдостерона соответственно форме порока и степени тяжести ДСТ

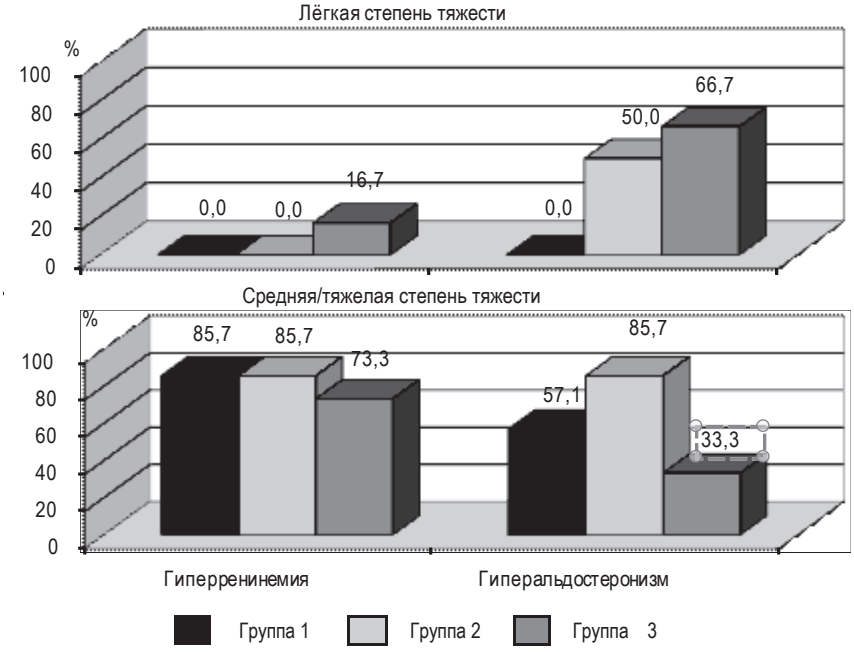

Рис.2. Частота гиперренинемии и гиперальдостеронизма у больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом соответственно степени тяжести ДСТ и времени коррекции порока. Примечание: группа 1 (n=9) — обструкция устранена на 1-м году жизни; группа 2 (n=9) — обструкция устранена в 2–3 года; группа 3 (n=21) — обструкция устранена после 4 лет

Концентрация альдостерона (также как и ренина) при обструктивных вариантах ВПР на фоне средней/тяжёлой степени тяжести ДСТ была достоверно выше в сравнении с контрольной группой. Различия между степенями тяжести ДСТ выявлены только у больных с ПМР. Гиперпродукция ренина и альдостерона при средней/тяжёлой степенях тяжести ДСТ у больных I группы сочеталась с отрицательной корреляцией с уровнем СКФ ($r = -0,5$, $p < 0,05$), что указывает на участие обоих гормонов в снижении парциальных функций почек при ПМР (табл. 2)

Высокая продукция ренина и альдостерона имела место не у всех больных с ВПР. Частота гиперпродукции обоих гормонов соответственно варианту порока и степени тяжести ДСТ представлена на рисунке 1.

У больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом (группа II) частота гиперпродукции альдостерона и его концентрация при анализе, не учитывающем длительность обструктивного синдрома, не была выявлена связь со степенью тяжести ДСТ. Однако время клинической манифестации данного порока, следовательно, время обращения к врачу, хирургическая коррекция порока и сроки восстановления пассажа мочи по нефрону различны. В связи с этим проведен сравнительный анализ продукции гормонов в зависимости от времени коррекции порока, то есть длительности обструктивного синдрома. (рис. 2).

Независимо от времени коррекции порока, у больных с гидронефрозом гиперпродукция ренина выявлена у большинства больных со средней/тяжёлой степенями тяжести ДСТ, что свидетельствует о важнейшем вкладе ДСТ в формирование и прогрессирование нефросклероза при данной патологии.

На фоне лёгкой степени тяжести ДСТ при ранней оперативной коррекции порока на 1-м году жизни отсутствует активация ренин-альдостероновой системы. Частота гиперальдостеронизма возрастала пропорционально длительности обструкции. При обструкции более 7 лет уже у 75% больных имеется гиперпродукция альдостерона, сочетавшаяся со снижением скорости клубочковой фильтрации. Это наблюдение согласуется с точкой зрения многих исследователей, рассматривающих альдостерон как главный фактор прогрессирования болезней почек [18, 20, 23].

Анализируя результаты продукции гормонов у детей, оперированных на первом году жизни, необходимо иметь ввиду, что порок формировался внутриутробно на фоне продолжающегося морфогенеза почечной паренхимы и сочетался с незрелостью структуры нефронов [5], что и способствовало ранним клиническим проявлениям патологии. Сохранение повышенной продукции ренина и альдостерона у большинства больных с гидронефрозом и уретерогидронефрозом на фоне средней/тяжёлой степени тяжести ДСТ, несмотря на раннюю коррекцию порока, подтверждают точку зрения А. Л. Ческиса и соавторов [14] о том, что и после восстановления пассажа мочи у больных с обструктивными уропатиями сохраняются условия для продолжения прогрессирования патологических процессов в почке и медленного снижения её функций. Мы связываем это прежде всего с особенностями реакции соединительной ткани на фоне ДСТ.

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ВПР

Артериальная гипертензия выявлена только при гиперпродукции одного или обоих гормонов у 42,9% детей с ПМР (группа I), у 35,9% детей с гидронефрозом и уретерогидронефрозом (группа II), у 28,6% детей с другими формами врождённых пороков развития (группа III). Установлено, что частота артериальной гипертензии значительно возрастает на фоне средней/тяжёлой степени тяжести ДСТ. При обструктивных формах порока (группы I и II) частота артериальной гипертензии в 2–2,5 раза выше, чем при необструктивных (рис. 3).

У 47,7% больных с артериальной гипертензией был повышен только ренин, у 43,2% больных повышена концентрация обоих гормонов. Изолированный гиперальдостеронизм, как причина артериальной гипертензии, выявлен только у 9,1% больных. Таким образом, у большинства больных с ВПР ОМС имел место гиперренинемический вариант артериальной гипертензии, что подтверждает результаты исследований, представленные в научных публикациях А. Н Цыгина и В. В Длина [1, 13].

Особенностью состояния РААС у детей с гидронефрозом при поздней коррекции порока было наличие гипоренинемического варианта артериальной гипертензии (у 40% имел место изолированный гиперальдостеронизм). Гиперальдостеронизм при ренопаренхиматозной артериальной гипертензии сохраняется, несмотря на снижение уровня альдостерон стимулирующих гормонов, то есть продукция альдостерона приобретает независимый характер [1, 12].

Особого внимания заслуживает тот факт, что у 45,7% детей с ВПР на фоне гиперпродукции одного или обоих гормонов отсутствовал синдром артериальной гипертензии. По-видимому, это можно объяснить, с одной стороны, меньшей степенью гиперренинемии, длительной сохранностью механизмов регуляции АД на системном уровне, активацией кининовой системы и синтеза простагландинов, оксида азота, с другой стороны, усилением обра-

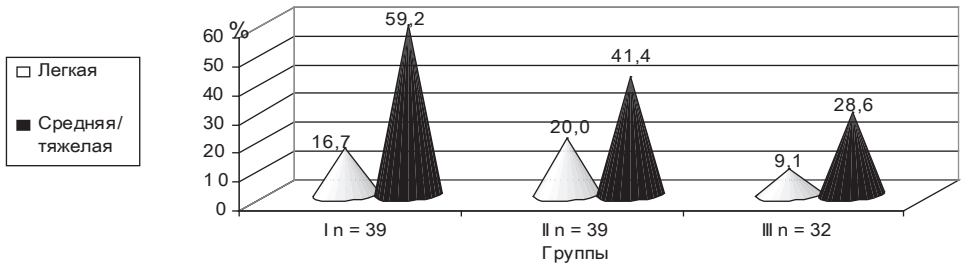

Рис. 3. Частота артериальной гипертензии соответственно форме порока и степени тяжести ДСТ

Таблица 3

Концентрация ренина и альдостерона в зависимости от наличия нефросклероза и артериальной гипертензии

Признак		Всего детей	Ренин (нг/мл)	Альдостерон (пг/мл)
Нефросклероз	наличие	67	3,1±0,5**	202,4±21,9*
	отсутствие	56	1,4±0,2	129,9±14,3
Артериальная гипертензия	наличие	44	4,1±0,6**	229,9±31,1*
	отсутствие	79	1,4±0,1	135,6±11,6
Примечание: различия достоверны между больными с наличием и отсутствием признака * – p<0,01; ** – p<0,001				

Таблица 4

Концентрация ренина и альдостерона у больных с врождёнными пороками развития ОМС на фоне терапии иАПФ (энап) соответственно степени тяжести ДСТ

Исследования	Легкая степень тяжести ДСТ(n=10)		Средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ (n=43)	
	Ренин (нг/мл.)	Альдостерон (пкг/мл)	Ренин (нг/мл.)	Альдостерон (пкг/мл)
До лечения	1,4±0,1	127,0±25,5	3,8±0,61**	244,3±30,4**
После лечения	0,9±0,04	73,2±10,4	2,7±0,4## *	79,7±8,8##
Контрольная группа n=12	0,9±0,02	91,3±12,1	0,9±0,02	91,3±12,1
Достоверность различий: с данными контрольной группы * – p<0,05; ** – p<0,001; между исследованиями # – p<0,05; # # – p<0,001				

зования внепочечного ренина, особенностями его метаболизма или рецепции клетками-мишенями. Нельзя исключить и своеобразие реакции соединительной ткани и сосудов на фоне ДСТ.

Для выявления связи ренина и альдостерона с развитием нефросклероза и артериальной гипертензии у больных с ВПР, изучена концентрация гормонов и установлено, что у пациентов, имеющих эти признаки, регистрируются достоверно более высокие концентрации ренина (табл. 3).

Концентрация ренина как у больных с артериальной гипертензией, так и без нее, достоверно выше, чем в контрольной группе, однако у больных с артериальной гипертензией уровень ренина значительно более высокий. Нефросклероз ассоциируется с гиперренинемией и гиперальдостеронизмом. Это согласуется с представлениями большинства исследователей об участии ангиотензина II, стимулированного ренином, и альдостерона в качестве центральных механизмов формирования нефросклероза [18, 20, 21,]. Ангиотензин II способствует продукции цитокинов и факторов роста. Гиперпродукция TNFα выявлена нами у данных детей в другом исследовании [9].

Гиперренинемия у детей с ВПР послужила основанием для назначения иАПФ, независио от наличия артериальной гипертензии. Результаты терапии иАПФ на фоне различной степени ДСТ представлены в таблице 4.

Результаты сравнительного анализа эффективности иАПФ при наличии или отсутствии гипертензионного синдрома представлены в таблице 5.

У больных с артериальной гипертензией выявлено достоверное снижение концентрации ренина, однако его уровень не достигает значений в группе контроля. У больных без АГ уровень ренина, несмотря на проводимую терапию, остаётся прежним. Терапия иАПФ приводит к нормализации концентрации альдостерона как у больных с артериальной гипертензией, так и без нее.

Таким образом, ингибиторы АПФ оказывают положительное влияние на состояние почечных функций у детей с ВПР и связанными с ними нефропатиями, что подтверждает данные других исследователей [4, 24, 26]. Однако результаты нашего исследования показали, что на фоне средней/тяжелой степеней тяжести ДСТ терапия иАПФ приводит к нормализации только уровня альдостерона, но не ренина, то есть сохраняется фактор, способствующий прогрессированию нефросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При врожденных пороках развития ОМС средняя/тяжёлая степени тяжести ДСТ в сравнении с легкой, независимо от формы порока, сопровождаются у большинства больных гиперпродукцией ренина, нередко при отсутствии артериальной

Таблица 5

Влияние терапии иАПФ на концентрацию ренина, альдостерона и парциальные функции почек у больных с врождёнными пороками развития ОМС при наличии или отсутствии артериальной гипертензии

Показатели	Группа с синдромом АГ n=34			Группа без синдрома АГ n=19			Контрольная группа n=12
	До лечения n=34	После лечения n=34	p	До лечения n=19	После лечения n=19	p	
	M±m	M±m		M±m	M±m		M±m
Ренин (нг/мл)	4,2±0,8***	2,6±0,4 *	<0,05	1,9±0,2* #	1,8±0,4*	>0,05	0,9±0,02
Альдостерон (пг/мл)	229,1±37,9*	72,4±8,6	<0,001	209,6±25,7**	89,4±13,4	<0,001	91,3±12,1
СКФ (мл/мин)	82,8±2,2***	96,0±2,7*	<0,001	79,3±2,6***	90,8±3,7**	<0,05	105,3±2,1
Концентрационная функция	1016,1±0,8**	1019,8±0,7	<0,01	1018,6±1,2	1019,1±0,9	>0,05	1020,8±0,5
Ацидогенез (ммоль/с)	19,6±2,0***	31,2±2,2***	<0,001	20,1±2,1***	29,4±3,5***	<0,05	50,8±0,9
Аммониогенез (ммоль/с)	29,5±3,4**	44,6±2,8	<0,001	32,9±4,4**	43,1±4,8	<0,05	42,4±1,5
Примечание: различия достоверны с данными контрольной группы * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; между группами # – p<0,01							

гипертензии. Сохранение высоких концентраций ренина на фоне терапии и АПФ, независимо от формы порока, рассматривается нами как показатель прогрессирования структурных изменений в почке, связанный с особенностями реакции соединительной ткани на фоне средней/тяжелой степени тяжести диспластического синдрома. По нашему мнению, степень тяжести ДСТ может быть использована как прогностический признак.

Ранняя коррекция порока при гидронефрозе и уретерогидронефрозе на фоне средней/тяжёлой степени тяжести ДСТ не препятствует стимуляции продукции ренина и, таким образом, прогрессированию нефросклероза и развитию артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Длин В. В.* Артериальная гипертензия при заболеваниях почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Лекция для врачей. — М., 2005. — С. 43.
2. *Зверев Д. В.* Хроническая почечная недостаточность у детей // Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И. Е. Тареевой: 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. — С. 596–657.
3. *Земцовский Э. В.* Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце (аналитический обзор). – СПб., 2007. – 80 с.
4. *Игнатова М. С.* Детская нефрология: Руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 696 с.
5. *Игнатова М. С., Гроссман П.* Хроническая почечная недостаточность у детей. – М.: Медицина, 1986
6. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей). – СПб: Элби, 2009. — 703 с.
7. *Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.* Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 15–20.
8. *Мамбетова А. М., Жетишев Р. А., Шабалова Н. Н.* Диспластические синдромы у детей с врождёнными заболеваниями органов мочевой системы // Педиатрия. — М., 2010. — Т. 89, № 6. — С. 46–51.
9. *Мамбетова А. М., Жетишев Р. А., Шабалова Н. Н.* Фактор некроза опухоли α и интерлейкин 1β у детей с врожденными пороками органов мочевой системы на фоне различной степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Цитокины и воспаление. — М., 2011. — № 3. — С. 61–66.
10. *Папаян А. В., Савенкова Н. Д.* (ред.) Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей – СПб.: Левша, 2008. — 600 с.
11. *Фомина(Аббакумова) Л. Н.* Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей. – Петрозаводск: Изд-во. Петр. ГУ, 2000. — 60 с.
12. *Шулутко Б. И., Балясникова Т. Н.* Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунологических показателей при эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии // Клин. мед. — 1993. — Т. 71, № 6. — С. 24–27.
13. *Цыгин А. Н.* Артериальная гипертензия у детей // Русский медицинский журнал. — 1998. — №9 (69). — С. 574–578.
14. *Ческис А. Л., Северина Э. С., Леонова Л. В.* и др. Состояние и развитие почек после оперативного лечения гидронефроза у детей // Урология и нефрология. — 2002. — Т. 4. — С. 39–43.
15. *Эрман М. В.* Лекции по педиатрии. – СПб., Фолиант, 2001. — 470 с.
16. *Эрман М. В.* Нефрология детского возраста: руководство для врачей. 2-е издание, — СПб.: Спец. Лит., 2010. — 683 с.
17. *Ardissino G.* et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from ItalKid project // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111, №4, Pt.1. — P. 382–387.
18. *Del Vecchio L., Procaccio M., Vigano S.* et al. The role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade.// Nat. Clin Pract Nephrol. – 2007. – Vol. 3. — P. 342 – 347.

19. *Eddy A. A.* Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2002. — Vol. 283(2). — P. 209–220.
20. *Epstein M.* Aldosterone as a mediator of progressive renal disease:pathogenetic and clinical implication// Am. J. Kidney. Dis. — 2001. — Vol. 37, № 4. — P. 677–688.
21. *Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F.* et al. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. // Kidney Int. – 2000. — Vol. 58(1). — P. 182–192.
22. *Jamro S.* et al. Chronic renal failure in children. // J. Pak. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 53, № 4. – P. 140–142.
23. *Ibrahim H. N., Rosenberg M. E., Green E. L.* et al. Aldoserone is major factor in the progression of renal disease // Kidney. Int. Suppl. – 1997. – Vol. 63. — P. 115–119.
24. *Navis G., De Jong P. E., De Zeeuw D.* Specific pharmacologic approaches to clinical renoprotection. II // Brenner B. M., Rector F. C., eds. — New York, 2000. — P. 2341–2372.
25. *Sahai A., Mei C., Schrier R. W., Tannen R. L.* Mechanisms of chronic hypoxia-induced renal cell growth. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 56(4). – P. 1277–1281.
26. *Taal M. W., Brenner B. M.* Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists II // Kidney Int. — 2000. – Vol. 57. — P. 1803–1817.
27. *Whaley-Connell A., Sowers K., Sowers J. R.* Hypertension and cardiovascular desease // Cortes P., Mogensen CE (eds). Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney. — New Jersey, 2006. – P. 497–511.

RENIN-ALDOSTERONE SYSTEM REACTION PECULIARITIES IN CHILDREN WITH URINARY ORGANS CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES COMBINED WITH VARYING SEVERITY CONNECTING TISSUE DYSPLASIA SYNDROME

Mambetova A. M., Shabalova N. N., Kravtsova A. A., Indarokov T. R.

◆ **Resume:** Results of renin-aldosterone system condition analysis in children with congenital developmental anomalies (CDA) of urinary organs (UO) versus that of dysplasia of a connecting tissue (DCT) syndrome of varying severity are presented in article and it is established that average/serious severity of DCT in comparison with mild, irrespective of a defect form, is accompanied at the majority of patients by a renin hyperproduction, frequently in the absence of arterial hypertension. Conservation of high concentration of a renin against angiotensin converting enzyme inhibitors therapy (Enap) is considered by us as an indicator of kidney structural changes progress , bound to the features of reaction of a connecting tissue against a dysplastic syndrome and can be used as the prognostic test. angiotensin converting enzyme inhibitors therapy makes positive impact on a condition of partial functions of kidneys at CDA against varying severity of DCT.

◆ **Key words:** renin-aldosterone system; congenital developmental anomalies; dysplasia of a connective tissue.

◆ Информация об авторах

Мамбетова Анета Мухамедовна — к. м. н., докторант кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета. ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Миниобрнауки России.
360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173.
E-mail: amm-0007@rambler.ru

Шабалова Нина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ПФ ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nnshabalova@mail.ru

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ПФ ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gpma-omk@yandex.ru

Индароков Тембулат Русланович — студент 6 курса медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Миниобрнауки России. ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет» Миниобрнауки России. 360000, Нальчик, ул. Чернышевского, 173.
E-mail: tembulat03@rambler.ru

Mambetova Aneta Muhamedovna — candidate of medical sciences. Doctoral candidate of chair of children's illnesses, obstetrics and gynecology of medical faculty. Kabardino-Balkarian state university of Ministry of Public Health and Social Development of Russia.
360000, Nalchik, Chernyshevskogo st., 173.
E-mail: amm-0007@rambler.ru

Shabalova Nina Nikolaevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Med. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nnshabalova@mail.ru

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Assoc. Prof, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: gpma-omk@yandex.ru

Indarokov Tembulat Ruslanovich — student of the 6th course of medical faculty of Kabardino-Balkarian state university of Ministry of Public Health and Social Development of Russia. Kabardino-Balkarian state university of Ministry of Public Health and Social Development of Russia. Nalchik, Chernyshevskogo st., 173.
E-mail: tembulat03@rambler.ru

© Н. В. Хайцев, А. П. Трашков, А. Г. Васильев, А. А. Кравцова, Н. Л. Малютина

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России,
Кафедра патологической физиологии
с курсами иммунопатологии
и медицинской информатики

Резюме. Предварительная тренировка крыс к гипоксии вызывает в момент облучения более высокий подъем уровня напряжения кислорода в опухолевой ткани, по сравнению с таковым в мышце бедра.

Ключевые слова: тренировка к гипоксии; лимфосаркома; ионизирующее облучение; напряжение кислорода.

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ТРЕНИРОВКИ К ГИПОКСИИ НА УРОВЕНЬ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА В ОПУХОЛИ ПРИ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ОБЛУЧЕНИИ

Установлено, что рост перевиваемой крысиной лимфосаркомы тормозится у предварительно тренированных к гипоксии животных [6]. Известно также, что под влиянием тренировки к гипоксии повышается устойчивость животных к общему и местному дробному облучению рентгеновскими лучами [3]. В то же время обнаружено, что у адаптированных к гипоксии крыс значительно снижается радиорезистентность опухолей [6].

Эти факты свидетельствуют о том, что изменения, происходящие в организме при тренировке к гипоксии, влияют и на опухоль. Однако относительно радиочувствительности отдельные элементы общей адаптационной реакции трансформируются по-разному организмом в целом, а также таким автономным образованием, как злокачественная опухоль.

В настоящее время трудно сказать, каков конкретный механизм торможения опухолевого роста у тренированных к гипоксии животных. Адаптация к гипоксии — сложный комплекс реакций различной природы. При этом следует выделить, с одной стороны, реакции специфические — активирование окислительно-восстановительных процессов, стимуляция системы кроветворения и т. д., с другой — неспецифические, реализующиеся, вероятно, через нейроэндокринную систему [9].

Нельзя также исключить «истинные неспецифические» приспособительные реакции, которые осуществляются на клеточном и тканевом уровне без участия нейроэндокринной регуляции [2]. Реальное существование этих филогенетически древних механизмов неспецифической резистентности не подлежит сомнению, хотя содержание их до сих пор остается недостаточно раскрытым.

В отношении механизма повышения радиочувствительности опухолей у тренированных к гипоксии животных можно высказаться более определенно. Ранее было обнаружено, что у тренированных к гипоксии животных повышено общее потребление кислорода [4]. В момент общего рентгеновского облучения потребление кислорода возрастает, причем у тренированных к гипоксии крыс этот эффект выражен в большей степени. Общеизвестно, что увеличение потребления кислорода в момент облучения — реакция явно неблагоприятная. Специальными опытами было установлено, что у адреналэктомированных животных потребление кислорода в момент облучения не повышается; у неадреналэктомированных крыс, забитых в разные сроки после начала облучения, было обнаружено уменьшение веса надпочечников, снижение содержания в них аскорбиновой кислоты и холестерина [5]. Таким образом, усиление потребления кислорода в момент облучения связано с функцией коры надпочечников, а точнее — с гипофизарно-надпочечниковой системой.

Можно предположить, что опухоль тренированных к гипоксии животных в силу своей автономности из всего многообразия защитных реакций, связанных с адаптацией к гипоксии, реализует в основном увеличение потребления кислорода в момент стресс-воздействия. Возможно именно это обстоятельство и приводит к снижению ее устойчивости при местном облучении. Для подтверждения этого предположения возникает актуальность напрямую измерить напряжение кислорода в тканях опухоли в момент облучения.

Исследования выполнены на белых беспородных крысах самцах массой 110–120 г. Материал для перевивки крысиной лимфосаркомы брался в условиях гексеналового наркоза от крыс с опухолями, полученными

УДК: 616-092.9/-006/-001.8

Таблица 1

Напряжение кислорода, мм рт. ст., при облучении в опухолевой ткани и в мышцах бедра тренированных и нетренированных к гипоксии крыс (X ± m)

Вариант		Время облучения, мин										
		Фон	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль (бедро)		16,25 ± 1,10	16,71 ± 0,92	17,38 ± 1,02	17,73 ± 0,79	17,31 ± 1,11	17,35 ± 1,18	18,35 ± 1,12	17,69 ± 1,30	18,79 ± 1,05	17,95 ± 1,40	18,32 ± 1,05
Нетренированные	бедро	22,33 ± 1,55#	22,46 ± 1,49#	20,27 ± 1,29	20,40 ± 1,76	19,55 ± 0,79	18,69 ± 1,18	19,10 ± 1,31	19,46 ± 1,00	19,28 ± 0,76	18,70 ± 1,24	18,25 ± 1,06
	опухоль	34,12 ± 2,54#	33,63 ± 1,87#	34,34 ± 2,37#	35,33 ± 1,62#	35,29 ± 1,28#	35,78 ± 1,57#	35,11 ± 1,29#	34,08 ± 1,02#	35,91 ± 1,08#	35,24 ± 1,20#	34,08 ± 1,79#
Тренированные (бедро)		18,33 ± 1,11	17,80 ± 1,06	18,57 ± 1,06	18,77 ± 1,14	18,50 ± 1,39	19,28 ± 1,05	19,71 ± 1,36	20,21 ± 1,07	20,87 ± 1,16	21,39 ± 1,02	21,93 ± 1,04*,#
Тренированные	бедро	26,23 ± 1,28#	26,54 ± 1,03#	25,94 ± 1,45#	25,17 ± 1,29#	24,71 ± 0,88#	24,55 ± 0,91#	25,97 ± 1,25#	26,22 ± 1,34#	25,81 ± 1,07#	25,51 ± 1,11#	24,58 ± 1,69#
	опухоль	47,19 ± 3,71#	52,00 ± 3,70#	54,68 ± 3,89#	55,13 ± 3,83#	56,72 ± 3,36#	56,36 ± 3,70#	56,72 ± 3,41#	58,08 ± 2,77*,#	58,44 ± 2,77*,#	60,03 ± 4,37*,#	56,39 ± 4,21#

* — $p < 0,05$ по сравнению с фоном.
\# — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

в лаборатории Г. Б. Плисса (НИИ онкологии им. Петрова). Для перевивки использовалась измельченная опухоль по 0,1 мл под кожу боковой поверхности туловища. Перевивку производили за 10 дней до окончания процедуры акклиматизации. Акклиматизация к гипоксии осуществлялась в барокамере. Животные в течение 2 месяцев по 3 часа в сутки выдерживались на условной «высоте» 4000 м. На следующий день после окончания акклиматизации местно облучали опухоль (или мышцу бедра крыс соответствующих контрольных вариантов). Облучение производили с помощью рентгеновской трубки 1,2-3БПМ5-300 при следующих технических условиях: напряжение — 200 кВ, сила тока — 15 мА, фильтры — 6 мм Cu^{2+} мм Al, расстояние — 40 см, время облучения — 10 минут, мощность дозы — 80 Р/мин. Тубус размером 4 × 1 см вплотную подводили к объекту облучения, общая доза облучения составила 800 Р.

В момент облучения напряжение кислорода определяли непрерывно, фиксируя интервалы в 1 минуту. Животные обездвиживались гексеналом (90 мг/кг; в/б). Напряжение кислорода в тканях определялось электрохимическим методом на полярографе LP-7e открытым состаренным платиновым электродом по методу В. А. Березовского [7].

Результаты обрабатывались статистически с использованием критерия Стьюдента. В каждом варианте опыта использовались по 10 животных. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Проведенные исследования показали следующее (табл. 1). Тренировка к гипобарической гипоксии крыс с перевитой лимфосаркомой приводила к достоверному увеличению напряжения кислорода в опухоли, по сравнению со здоровыми тканями бедра (47,19 ± 3,71 и 26,23 ± 1,28 мм рт. ст. соответственно). Эта разница отмечается и среди нетренированных к гипоксии больных животных, однако она — не столь существенна (34,12 ± 2,54 и 22,33 ± 1,55 мм рт. ст. соответственно). Кроме того, начиная с 7-й минуты облучения, опухоли тренированных к гипоксии крыс характеризовались достоверно более высоким уровнем напряжения кислорода, чем ткани, не затронутые злокачественными трансформациями.

Уже к 9-й минуте облучения величина напряжения кислорода в опухоли, предварительно тренированных к гипоксии крыс, достигала 60,03 ± 4,37 мм рт. ст. Эта величина была выше также по сравнению с напряжением кислорода в опухолях нетренированных облучаемых животных.

Информативность показателя «напряжение кислорода в тканях» до сих пор не оспаривается и является диагностически ценной, например, в отношении тканей головного мозга [8]. Кроме того, возрастание напряжения кислорода в нервной ткани некоторые авторы считают одним из механизмов защиты от барокамерной гипоксии [1].

Таким образом, можно заключить, что наше предположение оказалось справедливым: автономная ткань (опухоль) в ответ на тренировочную гипоксическую нагрузку выбирает такие тканевые ответные реакции, которые в основном приводят к повышению напряжения кислорода. Оно особенно ярко проявляется в момент предъявления опухоли дополнительной нагрузки — облучения. Здоровые ткани тренированного к гипоксии организма в такой же ситуации гораздо в меньшей степени повышают уровень напряжения кислорода, пользуясь системными возможностями, например, нейрогуморальными. Это приводит к тому,

что радиочувствительность опухолей растет непропорционально выше и потенциально может сказаться на терапевтическом эффекте ионизирующего облучения против злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абазова И. С., Шаов М. Т., Пшикова О. В.* Кислородзависимые электрофизиологические и термодинамические механизмы протекции нервных клеток от гипоксии // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 3. — С. 7–10.
2. *Барбашова З. И.* Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. — М-Л.: Наука, 1960. — 216 с.
3. *Васильев Г. А.* Материалы к профилактике радиационных поражений путем акклиматизации к гипоксии: Автореф. дис… канд. мед. наук. — Л., 1960. — 16 с.
4. *Васильев Г. А., Беляев В. А., Тиунов Л. А.* К вопросу об оценке радиочувствительности белых крыс // Радиобиология. — 1966. — Т.4. — № 5. — С. 687–689.
5. *Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К.* Эндокринная система при кислородном голодании. — Л.: Наука, 1974. — 172 с.
6. *Васильев Г. А., Хайцев Н. В., Петров И. П.* Изменение радиочувствительности крысиной лимфосаркомы в результате адаптации к гипоксии//Актуальные вопросы санитарной химии и токсикологии синтетических материалов судостроительного назначения. — Л.: ЦНИИКМ «Прометей», 1991. — С. 123–125.
7. *Коваленко Е. А., Березовский В. А., Эпштейн И. М.* Полярографическое определение кислорода в организме. — М.: Медицина, 1975. — 232 с.
8. *Петриков С. С., Солодов А. А., Гусейнова Х. Т.* и др. Роль многокомпонентного нейромониторинга в определении тактики интенсивной терапии больной с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва артериальной аневризмы головного мозга // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 3. — С. 61–63.
9. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.

THE EFFECT OF ADVANCE HYPOXIC TRAINING UPON TISSUE OXYGEN TENSION IN THE TUMOR DURING IONIZING IRRADIATION IN RATS

Khaitsev N. V., Trashkov A. P., Vasiliev A. G., Kravtsova A. A., Malyutina N. L.

◆ **Resume.** Advance hypoxic training of rats boosts tissue oxygen tension increase in the tumor during ionizing irradiation in comparison to that in femoral muscles.

◆ **Key words:** Hypoxic training; lymphoma; ionizing irradiation; tissue oxygen tension.

◆ Информация об авторах

Хайцев Николай Валентинович — д.б.н., профессор кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com

Трашков Александр Петрович — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail; alexandr.trashkov@gmail.com

Васильев Андрей Глебович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: avas7@mail.ru

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru

Малютина Наталья Леонидовна — студент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail; malyutina.nataly@mail.ru

Khaitsev Nikolai Valentinovich — MD. PhD, Dr. Biol. Sci., Full Professor, Dept.of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: nvh195725@gmail.com

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Med. Sci., Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Vasiliev Andrei Glebovich — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Biol. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru

Malyutina Natalia Leonidovna — Student, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: malyutina.nataly@mail.ru

© А. Г. Васильев, Н. В. Хайцев, А. А. Кравцова, Г. А. Васильев, А. П. Трашков, Н. Л. Малютина

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

НИЗКОИНТЕНСИВНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Резюме. В опытах на белых крысах осуществлялся поиск механизмов влияния лазерного излучения, вызывающих феномен «неспецифическая резистентность». Рассмотрены три варианта проявления состояния повышенной неспецифической резистентности: 1. Повышение устойчивости после длительной тренировки к гипоксии; 2. Возрастание резистентности при стрессе; 3. Состояние неспецифически повышенной резистентности под влиянием адаптогенов. Обнаружено влияние лазерного излучения на пероксидазную и каталазную активность крови, функциональную активность гипофиз-адреналовой системы. При острой гипоксической нагрузке показано независимое действие лазерного излучения и экстракта корня женьшеня. Выявлено торможение опухолевого роста (лимфосаркома Плисса) и увеличение продолжительности жизни больных животных как эффект лазерного излучения, аналогичный действию акклиматизации к гипоксии.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, неспецифическая резистентность, гипофиз-адреналовая система, опухолевый рост.

Несмотря на довольно широкое использования лазерного излучения в медицине [25, 29], далеко не все аспекты его действия сегодня ясны. Особенно противоречивы взгляды на механизм действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [33]. Достаточно подробно изучены сосудорасширяющий, противовоспалительный и анальгезирующий эффекты НИЛИ, его способность усиливать обменные процессы, повышать иммунитет и стимулировать пролиферативную активность [21, 32]. В то же время конкретные механизмы этих эффектов далеко не всегда понятны.

По мнению некоторых исследователей, значимость когерентности и поляризованности в биологическом эффекте НИЛИ минимальна [9, 22]. Говоря о действующих факторах НИЛИ необходимо выделить непосредственно лазерные (электромагнитное излучение, термическое и механическое воздействие) и факторы, определяемые свойствами облучаемого биологического объекта — оптические, электрические, акустические, механические, биохимические и другие физико-химические свойства тканей [27, 34]. Литературные данные свидетельствуют о возникновении под воздействием НИЛИ изменений на всех уровнях организации живого объекта: субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном.

В зависимости от конкретного сочетания действующих факторов НИЛИ может регистрироваться как активация отдельных функций организма, так и угнетение, а иногда и отсутствие существенных изменений [9, 22].

Многофакторность влияния НИЛИ не исключает, однако, наличия общего механизма его действия на уровне организма, что подтверждается многообразием патологических состояний, при которых НИЛИ оказывает благотворное воздействие. В настоящем исследовании речь пойдет о возможных механизмах влияния лазерного излучения на возникновение такого феномена как «неспецифическая резистентность». Представляется, что этот феномен чрезвычайно важен для формирования фенотипической адаптации организмов с филогенетически сложившимися системами нервной и гуморальной регуляции. Понимание наиболее общих интегральных механизмов процесса приспособления, вне зависимости от иерархической принадлежности таксона, раскроет стратегические возможности как физиологической, так и генотипической адаптации.

Описано по меньшей мере три основных варианта проявления состояния повышенной неспецифической резистентности. Дальнейшее изложение результатов собственных экспериментальных исследований и литературных данных о механизмах действия НИЛИ будет проводиться в соответствии с этими гипотезами.

Повышение устойчивости к целому ряду повреждающих агентов возникает при длительной тренировке к достаточно сильным, но не чрезмерным воздействиям: гипоксии, физической нагрузке, низким температурам и некоторым другим факторам [3, 5]. Множество публикаций свидетельствуют о возрастании общей резистентности организма в определенную стадию общего адаптационного синдрома [7, 30]. Состояние неспецифически повышенной резистентности возникает также под влиянием определенных фармакологических средств, так называемых «адаптогенов» [24].

УДК: 616-092.9/-006+612.017.1

ЛАЗЕР И КИСЛОРОДНЫЙ БЮДЖЕТ ОРГАНИЗМА

Анализ литературных данных по проблеме повышения устойчивости организма под влиянием тренировки к различным неблагоприятным воздействиям позволяет предположить, что в основе механизма этого явления лежат специфические сдвиги в ответ на хроническое кислородное голодание [5]. Кислородное голодание представляет собой наиболее общую патогенетическую основу для большинства патологических процессов. Нам представляется, что широта спектра терапевтических эффектов НИЛИ может быть связана с его нормализующим действием на кислородный бюджет организма. Так, повышение потребления кислорода тканями, по мнению некоторых авторов, является компонентом в механизме лечебного действия НИЛИ [21].

Имеются данные о действии НИЛИ на компоненты дыхательной цепи и о возможной обусловленности биоэффектов, индуцированных НИЛИ, поглощением света молекулярным кислородом с генерацией синглетного [31]. Спектр биологически действующего НИЛИ почти точно совпадает со спектром фотовозбуждения синглетного кислорода [10]. Как следствие, в тканях может иметь место индукция/подавление, в зависимости от дозы НИЛИ, таких ферментных систем как супероксиддисмутаза [14, 17] и каталаза [1].

Возникновение колебательно-возбужденных состояний молекул под влиянием НИЛИ ведет к изменениям конформации участков клеточных мембран [31, 36], повышению их проницаемости, изменению натрий-калиевого баланса и активации ряда ферментных систем, в том числе и гликолитических [23], что составляет существенную черту адаптации к гипоксии [26].

Концепция неспецифического характера воздействия НИЛИ на биологические объекты в общем виде подтверждается работой Р. Н. Павловой и др. [28], выявившей выраженный радиопротекторный эффект у лазерного излучения с длиной 0,44 и 0,63 мкм. Лечебные и восстановительные эффекты нормобарической гипоксии также весьма похожи на эффекты лазерного излучения в клинике. Авторы полагают, что при воздействии НИЛИ возникает «мягкая» тканевая гипоксия и предполагают, что одним из специфических механизмов действия НИЛИ является его влияние на кислород-транспортную функцию крови, что в свою очередь приводит к мощной неспецифической активации резистентности.

Мы попытались провести несколько экспериментов в развитие рабочей гипотезы о влиянии НИЛИ на кислородный обмен организма. Были использованы режимы воздействия НИЛИ, способные вызывать эффекты, находящиеся в пределах физиологических реакций организма.

В опытах на белых крысах самцах массой 120 г изучали влияние НИЛИ на потребление кислорода, интегрально отражающего степень гипоксического состояния. Использовался гелий-неоновый лазер ЛГ-75 с длиной волны 0,63 мкм и мощностью 28 мВт. Животные контрольной и подопытной групп помещались в пластиковые пеналы с отверстием для лазерного луча, через которое крысам подопытной группы облучали левый бок в течение 3 минут; животные контрольной группы проводили 3 минуты в пенале без облучения (все манипуляции с животными в настоящем и последующих разделах проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных»; при декапитации использовали хлоргидратный наркоз внутрибрюшинно — 2,5%-й раствор, 1 мл на 100 г массы тела).

Величина потребления кислорода до облучения составила у крыс контрольной и подопытной групп соответственно: 3,70±0,32 и 4,17±0,30; после облучения — 3, 40±0,21 и 3,52±0,28 $см^3$/100 г в мин. Здесь и далее приводятся значения средних и ошибок средних (X±m). Таким образом, в нашем эксперименте не выявлено достоверного изменения уровня потребления кислорода у крыс под воздействием НИЛИ.

Первый этап приспособительных реакций при гипоксии может выражаться в увеличении количества эритроцитов, однако мощность этого механизма не велика. По мере приспособления начальные компенсаторные реакции сглаживаются [3]. На смену перераспределительному эритроцитозу несколько позднее приходит истинное повышение эритропоэза. При внутрисосудистом лазерном облучении крови человека было обнаружено фазовое изменение параметров красной крови [13].

В нашем эксперименте однократному НИЛИ подвергались белые крысы самцы массой 250 г (область шеи, 3 минуты). Содержание гемоглобина и эритроцитов в периферической крови до облучения составило соответственно 132,0±3,0 г/л и 4,6±0,1 10^{12}/л; после облучения — 140,0±4,0 г/л и 4,6±0,2 10^{12}/л. В результате этого опыта не удалось выявить влияния изучаемого фактора на уровни гемоглобина и эритроцитов периферической крови, по крайней мере, сразу после воздействия.

В другом нашем эксперименте лазерному облучению (15 минут) подвергалась отпрепарированная a. carotis белых крыс самцов массой 160 г, находившихся под комбинированным наркозом (диэтиловый эфир и гексенал). Контрольные животные были ложнооперированы. Содержание эритроцитов через 18–20 часов после облучения составило 4,7±0,3 10^{12}/л в контрольной группе и 4,06±0,2 10^{12}/л в экспериментальной. Достоверных изменений не выявлено, однако в этом эксперименте выявлена тенденция к снижению содер-

жания эритроцитов под влиянием НИЛИ, что согласуется с данными о способности лазерного облучения вызывать *in vitro* изменение проницаемости мембран эритроцитов и их частичный гемолиз [17].

НИЛИ при небольших экспозициях *in vivo* не влияет на реакционную способность гемоглобина [12, 37]. Однако *in vitro* (растворы гемоглобина и эритроцитарные взвеси) НИЛИ изменяет сродство гемоглобина к кислороду [12, 15]. В нашем опыте мы изучали как под действием НИЛИ изменяется сродство гемоглобина к кислороду в сравнении со сродством к окиси углерода *in vivo*. Для этого определяли уровень карбоксигемоглобина при затравке окисью углерода облученных лазером крыс. В случае регистрации изменения содержания карбоксигемоглобина под влиянием окиси углерода после облучения по сравнению с затравкой необлученных крыс можно было бы говорить о наличии влияния НИЛИ на сродство гемоглобина к кислороду.

Лазерному облучению подвергали в течение 20–30 минут корень хвоста или отпрепарированную a. carotis communis белых крыс самцов массой 140–160 г. Затравку окисью углерода, полученную при сжигании активированного угля при +600 °С, проводили в стандартных 400-литровых камерах в течение 15 минут, как в опыте с разными концентрациями СО, так и через 30 минут, 4 и 24 часа после облучения. Содержание карбоксигемоглобина в крови определяли спектрофотометрически при длинах волн 534 и 563 нм. Результаты эксперимента представлены в таблицах 1 и 2.

Наше предположение относительно изменения сродства гемоглобина к кислороду под влиянием лазерного излучения не подтвердилось при затравках окисью углерода в концентрациях 1 или 3 мг/л, так как во всех вариантах эксперимента уровень карбоксигемоглобина не отличался от контроля. Отсутствие влияния НИЛИ на сродство гемоглобина к кислороду в наших опытах при облучении in vivo можно объяснить тем, что в отличие от опытов in vitro, в кровяном русле молекула гемоглобина находится под защитой многочисленных факторов (буферные системы эритроцита, плазмы и пр.).

В ответ на гипоксию в организме происходят адаптивные перестройки и важнейших биохимических систем. В самом начале гипоксических воздействий происходят, в частности, серьезные изменения активности пероксидазы и каталазы крови, расцениваемые как признак развертывания экстренных защитных реакций организма [5].

В результате активации оксидантных систем при НИЛИ [2] можно ожидать увеличения содержания перекисей, что в свою очередь может отразиться на активности каталазы и пероксидазы крови. В наших опытах исследовалось влияние лазерного облучения крови на ее пероксидазную и каталазную активность. Каталазная активность крови определялась манганометрически, пероксидазная — с использованием индигокармина.

В опытах *in vitro* в течение 30 минут облучали гепаринизированную кровь крыс. Зарегистрировано отчетливое повышение пероксидазной активности через 5 и 20 минут после окончания облучения. В эти же сроки отмечено достоверное снижение активности каталазы. Повышение каталазной активности имело место на 15-й минуте облучения.

При исследовании влияния НИЛИ на каталазную и пероксидазную активность *in vivo* проводили 15-минутное облучение a. carotis со взятием проб крови для анализа через 18–20 часов после облучения. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 1

Изменение уровня карбоксигемоглобина под действием лазерного облучения (зона облучения — корень хвоста), X ± m

Группа животных	Уровень карбоксигемоглобина, %		
	Концентрация СО во вдыхаемом воздухе		
	0 мг/л	1 мг/л	3 мг/л
Необлученные	9,7 ± 2,6	31,1 ± 0,1	54,5 ± 1,7
Облученные (20 минут)	11,1 ± 3,1	31,0 ± 1,0	55,6 ± 2,1

Таблица 2

Изменение уровня карбоксигемоглобина под действием лазерного облучения (зона облучения — *a. carotis communis*) (СО, 1 мг/л), X ± m

Группа животных	Уровень карбоксигемоглобина, %		
	Промежуток между окончанием облучения и затравкой		
	30 мин	4 часа	24 часа
Необлученные ложнооперированные	23,0 ± 3,7	20,2 ± 0,2	30,4 ± 2,1
Облученные (20 минут)	24,6 ± 4,4	22,4 ± 0,4	26,3 ± 1,3
Облученные (30 минут)	25,1 ± 0,6	–	–

Таблица 3

Изменение каталазной и пероксидазной активности крови под действием лазерного облучения (зона облучения — *a. carotis coomunis*), X ± m

Группа животных	Каталаза, мл H_2O_2/100 мл	Пероксидаза, с
Необлученные ложнооперированные	5,0 ± 0,3	26,3 ± 1,1
Облученные (15 минут)	6,2 ± 0,6	21,9 ± 0,9 *
* — достоверно отличается от контроля (p < 0,05)		

Выяснилось, что НИЛИ оказывает влияние на пероксидазную и каталазную активность и в опытах *in vivo*. Если в отношении каталазной активности выявлена лишь тенденция к снижению, то активность пероксидазы в эти же сроки повышалась достоверно.

В свете гипотезы о гипоксическом компоненте в механизме действия НИЛИ представляло интерес исследовать изменения величины напряжения кислорода в тканях в момент облучения. Известно, что при внутрисосудистом облучении крови происходит увеличение напряжения кислорода в тканях, кроме того сразу после облучения напряжение кислорода в венозной крови увеличивалось почти вдвое, сохраняясь на этом уровне до 24 часов [11]. В то же время в некоторых работах изменения напряжения кислорода в ответ на НИЛИ не выявлено [4].

В наших исследованиях напряжение кислорода определяли полярографическим методом при помощи платинового электрода открытого типа. Облучали *in vitro* гепаринизированную кровь крыс. Величина напряжения кислорода на протяжении всех 10 минут облучения крови практически не изменялась и не отличалась от таковой в контроле.

Не выявлено нами и изменений напряжения кислорода в мышце бедра крыс под влиянием 10-минутного лазерного облучения корня хвоста или бедра животного.

Расхождения результатов наших экспериментов с частью литературных данных мы склонны объяснять различиями в режимах и мишенях облучения. В большинстве работ облучение крови производят прямым лазерным лучом, направленным на пробирку с кровью. Расчет доз производят без учета спектральных характеристик, как самой крови, так и пробирки, равномерности облучения и т. д. К тому же некоторые авторы считают, что адаптационные изменения под влиянием НИЛИ возникают, как правило, при многократном, но непродолжительном облучении, а после однократного воздействия более высоких доз НИЛИ многие показатели не отличаются от таковых у необлученных крыс.

В серии наших экспериментов однократное непродолжительное НИЛИ приводило только к изменениям биохимических показателей крови (активность каталазы, пероксидазы), а остальные показатели, характеризующие различные стороны кислородного бюджета организма (общее потребление кислорода, содержание гемоглобина и эритроцитов, сродство гемоглобина к кислороду, напряжение кислорода в крови и тканях), под влиянием НИЛИ достоверно не изменялись, оставаясь в пределах физиологической нормы. Кроме того известно, что положительное действие факторов, повышающих неспецифическую резистентность, например, тренировка к гипоксии, физическая нагрузка, введение адаптогенов, также не вызывают выраженных изменений со стороны большинства показателей организма. Положительный эффект этих факторов проявляется обычно при предъявлении организму нагрузки большой интенсивности, когда возникает угроза появления патологических сдвигов. Именно тогда становятся очевидными и различия в изменении уровня кислородного обмена у тренированных и интактных животных [3]. В связи с этим нам представляется, что дальнейшие исследования механизма влияния НИЛИ на организм следует связывать с определением показателей кислородного баланса после нагрузки.

ЛАЗЕР И ГИПОФИЗ-АДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА

Как уже отмечалось, общая резистентность может меняться в ходе развития общего адаптационного синдрома (ОАС) [7, 30]. Мобилизуется много различных, на первый взгляд даже ненужных механизмов защиты. Однако цель этой мобилизации — усиление неспецифической резистентности. По окончании самого острого воздействия или его начального периода механизмы аварийной защиты и прежде всего деятельность гипофиз-адреналовой системы нормализуются.

Можно предположить, что НИЛИ, стимулируя активность гипофиз-адреналовой системы, в определенных дозах может вызывать реакции, характерные для стадии тревоги ОАС. Ряд исследователей полагает, что местное действие НИЛИ может вызывать общую реакцию организма по типу стресса. Так, внутривенное и накожное облучение лазером способно повышать в периферической крови концентрации гормонов аденогипофиза и коры надпочечников [16].

Нами разработан метод интегральной оценки функционального состояния гипофиз-адреналовой системы, суть которого состоит в определении степени повышения потребления кислорода при холодовой нагрузке. Степень этого повышения отражает интегральную активность всей гипофиз-адреналовой системы, т. к. известно, что увеличение потребления кислорода в начальный период действия различных факторов (холод, облучение, физическая нагрузка, химические

вещества и пр.) как неспецифическая реакция реализуется именно через эту систему [6].

Используя этот метод, мы определяли в опытах на белых крысах самцах массой 200 г «индекс резистентности» (ИР), величина которого представляет собой частное от деления величины потребления кислорода при охлаждении до 0 °С на значение потребления кислорода при +20 °С.

ИР определяли в наших экспериментах до воздействия НИЛИ и спустя двое суток после него. Во время облучения животные находились под комбинированным наркозом (гексенал, 90 мг/кг + диэтиловый эфир) и были иммобилизированы на спине. Облучали в течение 30 минут гипофиз через небо из ротовой полости. В качестве контроля использовали не только интактных крыс, но и группу сравнения: животные этой группы подвергались, как и подопытные, и наркозу и иммобилизации.

Уровень ИР через двое суток в контрольной группе и группе сравнения (иммобилизация без облучения) практически не изменился. Достоверное влияние НИЛИ на функциональную активность гипофиз-адреналовой системы проявилось в тесной корреляции величин ИР, определяемых до и после лазерного облучения ($r=-0,76$; $t=2,86$; $p<0,05$). При этом такая взаимосвязь при облучении описывается уравнением регрессии:

$$Y=0,72+0,71/X,$$

где X — значение ИР до облучения; Y — значение ИР после облучения; 0,72 и 0,71 — коэффициенты регрессии.

В контрольной группе и группе сравнения величины коэффициентов корреляции (r) составили соответственно всего –0,27 и +0,36.

Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии влияния НИЛИ на функциональную активность гипофиз-адреналовой системы.

ИР характеризует состояние гипофиз-адреналовой системы в целом, интегрально. При этом не представляется возможным оценить удельный вклад отдельных звеньев системы. В дополнение к проведенным исследованиям нами определялось также влияние НИЛИ на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Так как аскорбиновая кислота принимает участие в образовании стероидных гормонов в надпочечниках, снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках можно использовать как признак усиления продукции кортикостероидов.

Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках определяли с использованием дихлорфенолиндофенолята натрия через 18–20 часов после 15-минутного облучения общей сонной артерии белых крыс самцов. При этом отличий от контрольной группы (интактные животные) выявлено не было.

Результаты собственных наблюдений не дают исчерпывающего ответа на вопрос о роли гипофиз-адреналовой системы в опосредовании адаптивных эффектов НИЛИ. Однако очевидно, что эта система реагирует на лазерное облучение. Дальнейшие исследования в этом направлении могут оказаться весьма плодотворными. При этом целесообразно изучить влияние излучения на показатели общей резистентности у адренал- и гипофизэктомированных животных.

АДАПТОГЕНЫ И ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

Как уже отмечалось, повышать неспецифическую резистентность могут и так называемые адаптогены, к которым часто относят вещества, способные вызывать состояние неспецифически повышенной сопротивляемости организма [24]. Предполагается, что адаптогены могут, действуя как слабые химические раздражители, вызывать развитие первой фазы ОАС. Согласно другой гипотезе, механизм действия адаптогенов связан с их антиоксидантным, анаболическим и катаболическими эффектами [20]. Такой широко известный адаптоген как женьшень снижает расходование гликогена, креатинфосфата и АТФ в мышцах, увеличение содержание лактата происходит в меньшей степени. Таким образом, активируя аэробные окислительные процессы, женьшень вызывает реакции, повышающие устойчивость организма к гипоксии. При этом эффект неспецифического действия женьшеня, а возможно и других адаптогенов, можно, по-видимому, объяснить усилением механизмов борьбы с гипоксией.

Представления о механизме действия адаптогенов согласуются с гипотезами о механизмах повышения неспецифической резистентности под влиянием НИЛИ. Мы полагали что, если НИЛИ и адаптогены влияют на общую резистентность через одинаковые механизмы, то это должно проявиться при их совместном действии.

В наших экспериментах проводили оценку эффектов НИЛИ и (или) введения экстракта корня женьшеня на выживаемость животных при 10-минутном выдерживании в барокамере на высоте 11,5 тысяч метров. Эксперимент проводили на четырех группах 9-месячных крыс самцов. Животные контрольной группы подвергались гипоксическому воздействию без предварительных манипуляций; первой подопытной группе за час до «подъема» вводили экстракт женьшеня в дозе 250 мг/кг; животных второй подопытной группы за час до «подъема» облучали в течение 15 минут лазером (хвостовая вена); животных третьей подопытной группы подвергали комбинации введения экстракта с облучением. Результаты эксперимента представлены в таблице 4.

Значительное повышение устойчивости к острой гипоксии выявлено после введения экстракта корня

Таблица 4

Влияние лазерного облучения и женьшеня на устойчивость крыс к острой гипоксии

Группа животных	Количество животных			Статистика	
	Всего	Погибло	Выжило	χ-квадрат	p
Контроль	10	7	3	–	–
Женьшень	10	-	10	$\chi^2_{2-1} = 10{,}76$	< 0,05
Облученные	10	9	1	$\chi^2_{3-1} = 1{,}25$	> 0,05
Облученные + женьшень	10	–	10	$\chi^2_{4-1} = 1{,}78$	> 0,05

женьшеня. НИЛИ на выживаемости при гипоксическом воздействии не отразилось. Комбинированное действие НИЛИ и женьшеня оказало защитный эффект, соответствующий действию одного женьшеня. Полученные данные свидетельствуют скорее о независимом действии НИЛИ и экстракта корня женьшеня.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ВЫЗВАННАЯ ЛАЗЕРОМ, КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА

Литературные данные [19] и результаты собственных исследований, связывающие механизм действия НИЛИ с влиянием на развитие типовых патологических процессов, таких как воспаление, гипоксия, наводят на мысль о возможном лечебном эффекте НИЛИ при развитии злокачественных новообразований. Действительно, имеются данные о положительном фотодинамическом эффекте при лечении опухолей кожи, глаз, мозга, легких, пищевода, мочевого пузыря и др. [35]. При этом в организм вводится фотосенсибилизатор, который преимущественно накапливается в клетках злокачественной опухоли. При последующем лазерном облучении возбужденные молекулы фотосенсибилизатора передают свою энергию молекулам кислорода, переводя последние в синглетное состояние. Синглетный кислород окисляет мембраны клеток, что приводит к их гибели.

Отдаленные результаты светолечения (через 2–5 лет) не выявили повышения частоты рецидивирования и метастазирования опухолей [18].

В свете развиваемой нами гипотезы о механизме действия НИЛИ и связи его с возникновением состояния повышенной неспецифической резистентности интересны данные о том, что рост и прививаемость крысиной лимфосаркомы тормозится у животных, предварительно акклиматизированных к гипоксии [8]. Авторы склонны объяснять такой результат комплексом сложных перестроек кислородного обмена и функциональной активности гипофиз-адреналовой системы. Кажется многообещающим проверить возможность лечебного и профилактического действия на опухолевый рост лазерного облучения, поскольку представляется, что эффекты лазера могут быть сходными с действием акклиматизации к гипоксии.

Нами изучалось влияние лазерного излучения на рост крысиной лимфосаркомы Плисса. Белым крысам самцам массой 180 г под кожу боковой поверхности туловища справа прививали лимфосаркому. Начиная с момента перевивки левый бок животных ежедневно подвергали НИЛИ с длинами волн 0,53; 0,63 и 0,76 мкм. Разовые дозы в зависимости от интенсивности и длительности облучения составляли от 0,18 до 30,00 Дж. В процессе эксперимента регистрировали динамику роста опухоли и продолжительность жизни животных.

В проведенном исследовании не выявлено существенного влияния длины волны НИЛИ на скорость роста опухоли и продолжительность жизни крыс. Влияние НИЛИ удалось выявить при анализе результатов действия различных доз вне связи с длиной волны. При применении разовых доз от 0,18 до 1 Дж и от 14 до 30 Дж на пятые сутки эксперимента объем опухоли при этих дозах был достоверно ($p < 0{,}05$) меньше чем в контроле.

Данные о продолжительности жизни под влиянием разных доз НИЛИ представлены на рисунке 1. Облучение вызывало увеличение продолжительности жизни крыс с опухолью. Это увеличение было более значительным при дозах от 0,18 до 1,00 Дж и от 14 до 30 Дж.

Полученные данные свидетельствуют о том что, по-видимому, торможение опухолевого роста связано в первую очередь не со спецификой НИЛИ, а с разовой дозой, так как излучение различных длин волн производило одинаковый эффект при одинаковых дозах. В некоторой степени это подтверждает гипотезу о неспецифическом механизме действия НИЛИ. Однако обнаруженное торможение опухолевого роста и увеличение продолжительности жизни подопытных животных были не столь впечатляющими. Возможно, это связано с достаточно большим количеством прививаемых опухолевых клеток, т. к. во всех группах прививаемость была стопроцентной. Представляется целесообразным в дальнейшем исследовать влияние НИЛИ на опухолевый рост в экспериментальной модели, использующей пороговый уровень прививаемости опухоли, варьируя дозу облучения.

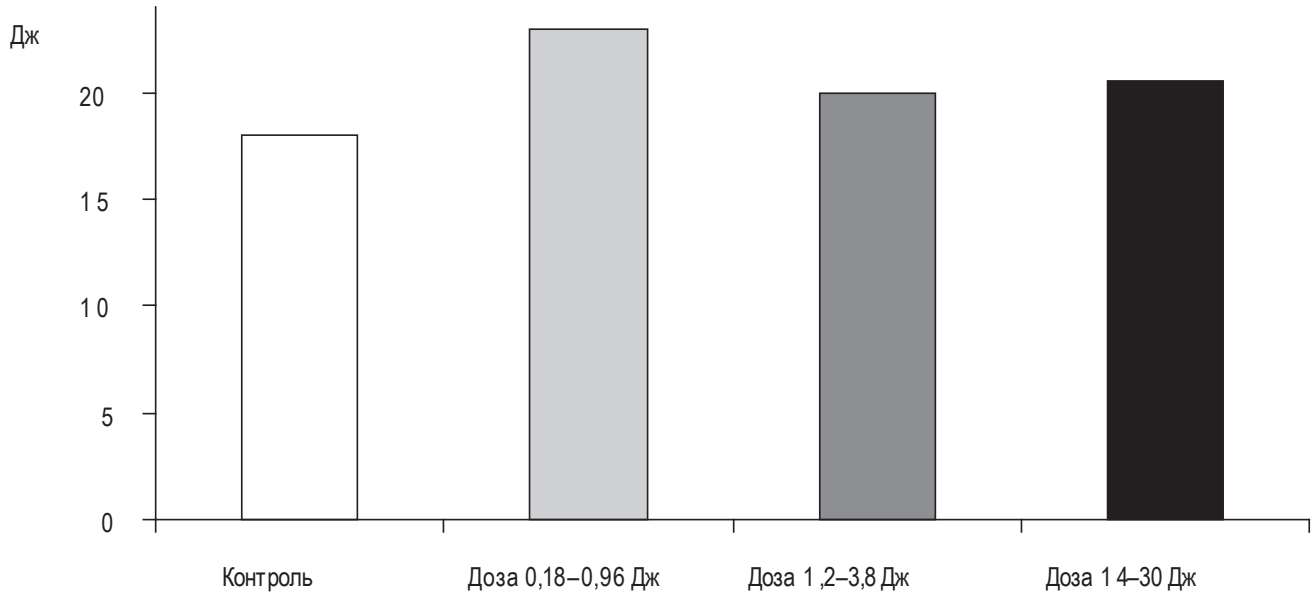

Рисунок 1. Влияние дозы лазерного облучения на продолжительность жизни крыс с лимфосаркомой Плисса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных и результаты собственных исследований подтверждают отдельные положения гипотезы о связи эффектов НИЛИ с механизмами неспецифической резистентности. Вероятно, эти механизмы могут реализоваться путем нормализации кислородного обмена, а также за счет стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Предложенная гипотеза не претендует на всесторонность и отнюдь не исключает наличия специфического компонента в механизме действия НИЛИ. Более того: она нуждается в дальнейшей разработке также и в отношении более тщательной проверки всех аспектов неспецифических влияний НИЛИ. Вместе с тем наиболее важным теоретическим и практическим результатом работ в этом направлении нам представляется первичное обоснование возможности успешного применения НИЛИ не только для лечения, но и для профилактики целого ряда заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артюхов В. Г., Бошарина О. В., Пантак А. А., Свекло Л. С.* Влияние излучения He-Ne лазера на ферментативную активность и оптические свойства каталазы // Бюл. экспер. биол. — 2000— Вып. 6. — С. 633–636.
2. *Бабушкина Г. В., Картелишев А. В.* Ишемическая болезнь сердца // Низкоинтенсивная лазерная терапия. — М.: Техника, 2000. — С. 492–526.
3. *Барбашова З. И.* Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. — М-Л.: Наука, 1960. — 216 с.
4. *Бугаев М. В.* К вопросу о влиянии на кровь внутрисосудистого лазерного облучения у больных с дисфункцией синусового узла // Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь. — Киев, 1989. — С. 63–65.
5. *Васильев Г. А.* Материалы к профилактике радиационных поражений путем акклиматизации к гипоксии: Автореф. дис… канд. мед. наук. — Л., 1960. — 16 с.
6. *Васильев Г. А., Корюкаев Ю. С., Хайцев Н. В.* Новый метод тестирования состояния устойчивости к неблагоприятным факторам труда моряков (экспериментальное обоснование) // X Междунар. симп. по морской мед. — Рига, 1986. — С. 143–146.
7. *Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К.* Эндокринная система при кислородном голодании. — Л.: Наука, 1974. — 172 с.
8. *Васильев Г. А., Хайцев Н. В., Петров И. П.* Изменение радиочувствительности крысиной лимфосаркомы в результате адаптации к гипоксии // Актуальные вопросы санитарной химии и токсикологии синтетических материалов судостроительного назначения. — Л.: ЦНИИКМ «Прометей», 1991. — С. 123–125.
9. *Волотовская А. В., Слобожанина Е. И., Улащик В. С.* Мембраноклеточные эффекты лазерного облучения крови // Лазерная мед. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 4–9.
10. *Гамалея Н. Ф.* Лазеры в эксперименте и клинике. — М.: Медицина, 1972. — 232 с.
11. *Гамалея Н. Ф.* Световое облучение крови — фундаментальная сторона проблемы // Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь. — Киев, 1989. — С. 190–192.

12. *Гейниц А. В., Москвин С. В., Азизов Г. А.* Внутривенное лазерное облучение крови. — Тверь, 2006. — 144 с.
13. *Голуб И. Е., Неупокоева А. В., Малов А. Н.* и др. Влияние внутрисосудистого лазерного облучения крови на динамические характеристики хирургического стресса // Сибирский мед. журн. — 2005. — Т. 53, № 4. — С. 26–30.
14. *Горбатенкова Е. А., Владимиров Ю. А., Парамонов Н. В., Азизова О. А.* Красный свет гелий-неонового лазера реактивирует супер-оксид-дисмутазу // Бюл. экспер. биол. — 1989. — № 3. — С. 302–305.
15. *Гордеева С. И., Володина И. Л.* Некоторые особенности действия лазерного света на кровь // Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь. — Киев, 1989. — С. 9–10.
16. *Гриневич Ю. А., Лабунец И. Ф., Беньковская Н. П.* Влияние внутривенного лазерного облучения крови на некоторые иммунологические и гормональные показатели п ериферической крови человека // Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь. — Киев, 1989. — С. 10–11.
17. *Жуманкулова М. С., Плужников М. С., Шабуневич Л. В.* и др. Действие излучения лазера на процессы свободнорадикального окисления в крови в зависимости от дозы облучения // Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь. — Киев, 1989. — С. 15–16.
18. *Зимин А. А., Жеваго Н. А., Буйнякова А. И., Самойлова К. А.* Использование низкоинтенсивного видимого и ближнего инфракрасного излучения в клинической онкологии // Вопр. курорт. физиотер. и ЛФК. — 2009. — № 6. — С. 49–52.
19. *Илларионов В. Е.* Основы лазерной терапии. — М.:РЕСПЕКТ, 1992. — 178 с.
20. *Каплан Е. Я., Цыренжапова О. Д., Шантанова Л. Н.* Оптимизация адаптивных процессов организма. — М.: Наука, 1990. — 94 с.
21. *Клебанов Г. И., Крейнина М. В., Полтанов Е. А.* и др. К вопросу о механизме лечебного действия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения // Бюл. экспер. биол. — 2001. — Т. 131, № 3. С. 286–289.
22. *Козель А. И., Соловьев Л. И., Попов Г. К.* К механизму действия низкоинтенсивного лазерного излучения на клетку // Бюл. экспер. биол. — 1999. — Т. 128, № 10. — С. 397–399.
23. *Корпан М. И., Магомедов С., Самосюк Н. И.* и др. Клинико-экспериментальные аспекты лечебного действия лазерного излучения // Лікарська справка. — 2006. — № 4. — С. 51–57.
24. *Лазарев Н. В.* Общая адаптационная реакция (ОАР) и состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС) // Роль эндокринных желез в патогенезе различных заболеваний. — Харьков, 1960. — С. 46–48.
25. *Лучкина О. А.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на развитие стрептозотоцининдуцированного сахарного диабета: Автореф. дис… канд. мед. наук. — СПб, 2009. — 24 с.
26. *Меерсон Ф. З.* Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптационных процессов. Руководство по физиологии. — М.: Наука, 1986. — С. 222–250.
27. *Москвин С. В.* Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дисс. … д-ра. биол. наук. — Тула, 2008. — 38 с.
28. *Павлова Р. Н., Резников Л. Л., Бойко В. Н.* и др. К вопросу о механизме биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Современное состояние проблемы применения лазерной медицинской техники в клинической практике. — 1992. — Ч. 1. — С. 44–46.
29. *Севостьянова Н. Н., Трофимов А. В., Линькова Н. С.* и др. Индуцированное старение тимуса: Радиационная модель и перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения // Успехи геронтол. — 2010. — Т. 23, № 4. — С. 547–553.
30. *Селье Г.* Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз, 1960. — 254 с.
31. *Терещенко В. П., Яворская Т. А., Колодяжная Т. А.* Влияние лазерного излучения на некоторые параметры структуры мембран эритроцитов у детей с перинатальными поражениями ЦНС // Лазерная мед. — 2005. — Т. 9. — № 2. — С. 24–26.
32. *Халепо О. В., Молотков О. В., Лучкина О. А.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние микроциркуляции в динамике экспериментального сахарного диабета // Гемореология в микро- и макроциркуляции: Матер. междунар. конф. — Ярославль, 2005. — С. 184.
33. *Хлебина О. В.* Механизмы влияния инфракрасного и гелий-неонового лазерного излучения на детоксикационные метаболические свойства крови и региональную гемодинамику у больных воспалительными процессами придатков матки: Автореф. дис… канд. мед. наук. — Саратов, 2010. — 22 с.
34. *Alexandratou E., Yova D., Hadris P.* et al. Human fibroblast alterations induced by low power laser irradiation at the single cell level using confocal microscopy // Photochemical & Photobiological Sciences. — 2003. — Vol. 1(8). — P. 547–552.
35. *Dougherty T. J., Potter W. R., Weishaupt K. R.* The structure of the active component of hematoporphyrin derivate. / In: Dorion D. R., Gomer C. J., editors. Porphyrin localization and treatment of tumors. — New York: Alan R Liss Inc., 1984. — P. 301–314.
36. *Solomon A. S., Amir, Lavie V.* Neon helium the laser inspiration reduced anoxia — the caused degeneration of the rabbit cells of a nerve ganglion // Effects of the laser of low energy on biological systems SPIE S 1883 editions of Hearings 17.01–22.01.93. — Los Angeles, USA, 1993. — P. 130–136.

37. *Wray S., Cope M., Delpy D. T.*, et al. Characterizetion of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation // Bioch. et Biophis. Acta. — 1988. — Vol. 933. — P. 184–192.

LOW-INTENSITY LASER IRRADIATION AND NON-SPECIFIC RESISTANCE MECHANISMS

Vasiliev A. G., Khaitsev N. V., Kravtsova A. A., Vasiliev G. A., Trashkov A. P., Malyutina N. L.

◆ **Resume.** Laser irradiation-induced non-specific resistance phenomenon was studied in albino rats experiments. Three options of increased resistance were assessed, namely: 1. increased resistance following long-term hypoxic training; 2. stress-induced increased resistance; 3. non-specifically increased resistance cased by adaptogenes. The effect of laser irradiation upon peroxidase and catalase blood activity and pituitary-adrenal system functional activity was revealed. Independent effects of laser irradiation and ginseng root extract were revealed during acute hypoxic load. Tumor growth (Pliss transplantable lymphoma) deceleration and increase of lifespan in tumor-carriers have been demonstrated to be caused by laser irradiation analogous to hypoxic acclimation.

◆ **Key words:** low-intensity laser irradiation; non-specific resistance; pituitary-adrenal system; tumor growth.

◆ Информация об авторах

Васильев Андрей Глебович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: avas7@mail.ru

Хайцев Николай Валентинович — д. б. н., профессор кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: nvh195725@gmail.com

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru

Васильев Глеб Александрович — д. м. н., профессор. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, E-mail: glebgrek@mail.ru

Трашков Александр Петрович — к. м. н, доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Малютина Наталья Леонидовна — студент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: malyutina.nataly@mail.ru

Vasiliev Andrei Glebovich — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru

Khaitsev Nikolai Valentinovich — MD. PhD, Dr. Biol. Sci., Full Professor, Dept.of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: nvh195725@gmail.com

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Biol. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru

Vasiliev Gleb Aleksandrovich — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, St. Petersburg, 194100, Russia E-mail: glebgrek@mail.ru

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Med. Sci., Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Malyutina Natalia Leonidovna — student, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: malyutina.nataly@mail.ru

© Г. А. Леин, М. Г. Гусев

Федеральное бюджетное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» федерального медико-биологического агентства

Резюме. Статья посвящена морфологической классификации идиопатического сколиоза основанной на оценке степени деформации каждого позвонка и межпозвоночного диска. В статье приводится новая классификация и метод оценки рентгенограмм, который использовался при разработке данной классификации.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз; метод оценки рентгенограмм; морфологическая классификация; торсионная деформация.

НОВАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО СКОЛИОЗА НА ОСНОВАНИИ ПОСЕГМЕНТНОЙ ОЦЕНКИ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА

В настоящее время существует более десятка классификаций и методов оценки идиопатического сколиоза. В отечественной практике официально рекомендованной к применению является 4-степенная классификация В. Д. Чаклина от 1962 г., где 1-й степени соответствует деформация до 100, 2-й — 11–300, 3-й — 31–600 и 4-й — более 600. В более поздних работах данная классификация претерпевала незначительные изменения, так верхней границей 2-й степени считались 250, а началом 4-й степени принимались 45–500. Последнее изменение связано с тем, что длительный период времени данная величина сколиотической дуги являлась моментом принятия решения о необходимости оперативной коррекции. [1]. Именно при такой выраженности деформации, по обобщенным данным мировой литературы результаты оперативного лечения наилучшие [2, 3, 4]. Также предлагались трехстепенные градации (М. И. Куслик) и пятистепенные (Л. И. Шулутко). А также 4-степенная классификация А. И. Казьмина, в которой граница 1-й степени была поднята до 300.

Вместе с тем широкое распространение за рубежом получила «возрастная» классификация идиопатического сколиоза J. James (1954), которая подразумевала выделение 4 групп деформаций в зависимости от возраста появления и давала определенную информацию о вероятности развития деформации.

Несмотря на то, что классификация В. Д. Чаклина нашла широкое применение в отечественной ортопедии, информация заложенная в ней не может считаться даже минимально достаточной, так как не несет в себе указаний на морфологию деформации. Данного недостатка лишена классификация H. King'a, согласно которой выделено 5 типов сколиотической деформации в зависимости от анатомической формы, протяженности дуг и степени их мобильности. При этом учитывалась морфология деформации только во фронтальной плоскости. Однако по данным ряда авторов [5, 6, 7], данная классификация недостаточно полно раскрывает морфологическую структуру деформации, в связи с чем в 2001 году на основании классификации Кинга была разработана морфологическая классификации King-Lenke, которая выделяла 6 типов деформации во фронтальной плоскости, три варианта деформации в саггитальной плоскости, а также 3 варианта формирования поясничной дуги во фронтальной плоскости. Данная классификация широко используется для определения тактики оперативного лечения.

Классификация Кинга также имеет важное значение при ортезировании больных идиопатическим сколиозом, так как в течении длительного периода времени (с 1985 по 2008 гг.) пять типов деформации выделенные в данной классификации являлись базовыми при построении модели корсета Шено.

Таким образом, на современном этапе развития медицинских знаний вопрос о классификации сколиоза считается закрытым. Однако необходимо отметить, что существующие классификации, учитывая анатомические изменения, их причину, степень выражен-

УДК: 616.711-007.55+616-07

ности, варианты течения [3, 4, 5, 6, 7], и время появления (J. I. P. James, 1954), не дают нам информации о состоянии отдельных сегментов деформированного позвоночного столба, а также о состоянии статодинамической функции.

На современном этапе развития медицины, несмотря на наличие таких высокоточных методов исследования как КТ, МРТ и спиральная томография, основным базовым методом диагностики сколиотических деформаций остается рентгенография. Для определения величины искривления позвоночного столба во фронтальной плоскости предложено несколько методов. Наиболее широко распространенный — метод Кобба (Cobb J. R., 1948), следующий по частоте использования — метод Фергюссона (Ferguson A. B., 1950). А также разработанный еще в 70-х годах прошлого века, но так и не получивший широкого распространения в связи с трудоемкостью, метод Е. А. Абальмасовой (1973). Данный метод позволяет определить вклад в величину дуги таких факторов, как клиновидность тел позвонков и клиновидность межпозвонковых дисков [4]. Необходимо отметить, что только данный метод позволяет оценить собственно деформацию костных элементов позвоночного столба.

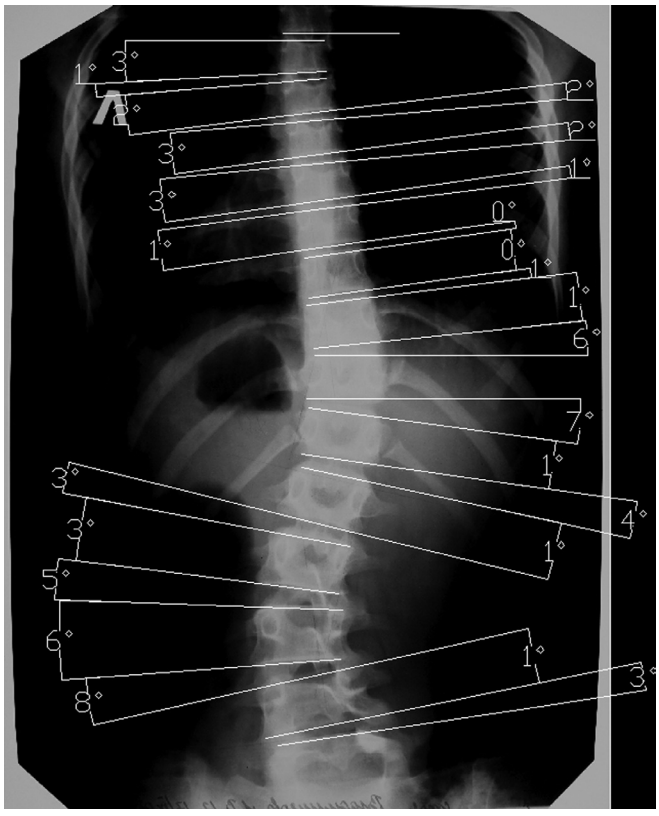

Рис. 1 Вид расчерченной рентгенограммы в программе AutoCAD 2007

С учетом выше сказанного, для расширенной оценки рентгенограмм нами использовалась модифицированная методика Е. А. Абальмасовой.

Был произведен анализ рентгенограмм 500 пациентов с идиопатическим сколиозом, при этом 208 пациентов оценивались в динамике за 3–5 лет.

Анализ проводился следующим образом: рентгенограммы фотографировались цифровым фотоаппаратом с негатоскопа, после чего расчерчивались с использованием программы AutoCAD 2007 (рис. 1).

Для анализа мы отбирали только те рентгенограммы, которые охватывали полностью грудной и поясничный отделы позвоночника от C7 до S1.

Позвонки ограничивались линиями, проходящими по верхнему и нижнему краю проекции тела позвонка на фронтальную плоскость, после чего измерялся угол образованный этими линиями. При этом угол между линиями, ограничивающими тело позвонка, был принят за показатель торсионной деформации позвонка (ТДП), а угол между линиями, ограничивающими межпозвонковый диск, за показатель торсионной деформации диска (ТДД). Нами рассчитывались следующие показатели дуг:

- Суммарный ТДП и ТДД для каждой из дуг.
- Соотношение суммарных ТДП/ТДД для каждой из дуг (индекс деформации дуги — СДД)
- Суммарный индекс деформации позвоночника (СДП) ∑ ТДП/ТДД, представляющий собой отношение суммы всех ТДП в пределах всего позвоночника к сумме всех ТДД в пределах позвоночника.

При наличии в дуге межпозвонкового диска или позвонка с «обратной» клиновидностью, т. е. основанием клина направленным во внутреннюю сторону дуги, показатель торсионной деформации принимался за отрицательный и при подсчете суммарной торсионной деформации вычитался из общего значения соответствующих элементов.

Необходимо отметить, в процессе проведения оценки расширенным методом нами отмечено наличие дополнительных относительно классификации Кинга дуг деформации, при этом дуги с наличием ТДП оценивались как структурные, а дуги с наличием только ТДД оценивались как неструктурные.

Анализ рентгенограмм в положении стоя, лежа, а также с максимальными боковыми наклонами (bending test) с помощью используемого нами метода показал, что торсионная деформация позвонка включает в себя два компонента:

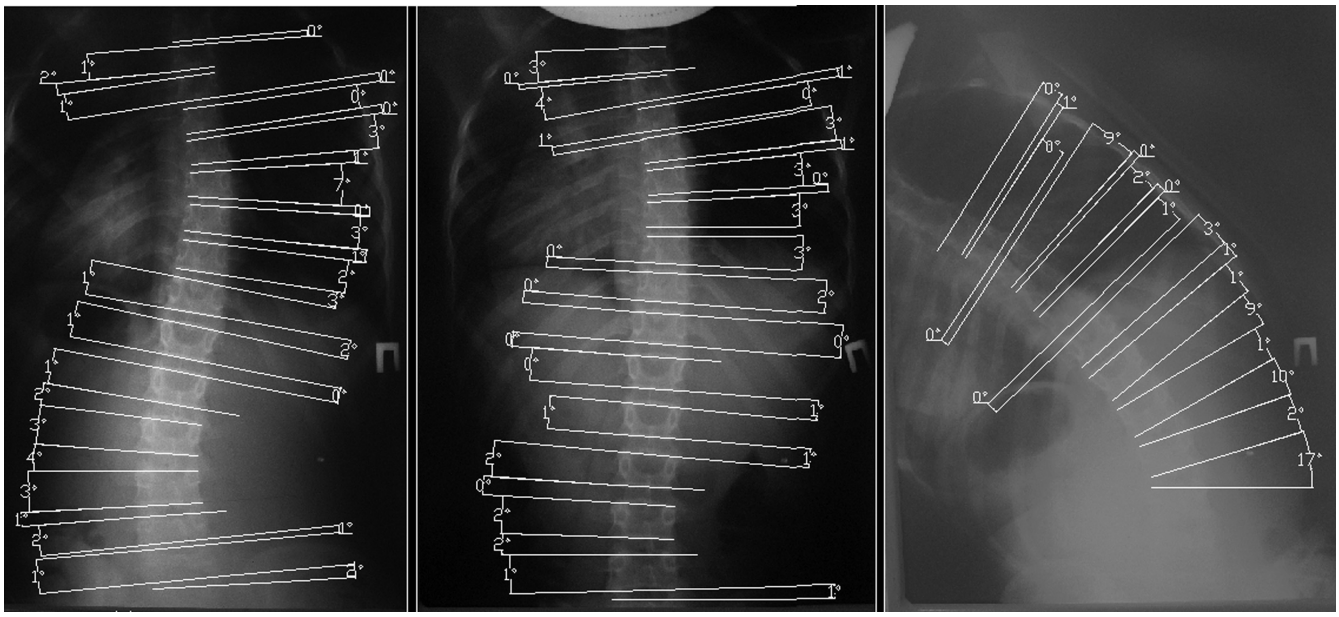

Рис. 2 Рентгенограммы в положении «стоя», «лежа» и боковой наклон влево

- Структурные изменения костной ткани, в виде характерного изменения формы позвонка.
- Ротационный компонент. Так, при повороте позвонка происходит изменение проекции тела позвонка на фронтальную плоскость. Это приводит к увеличению проекционной клиновидности тел позвонков во фронтальной плоскости.

Так, нами было установлено, что показатель ТДП может варьировать в пределах 2–3 градусов на рентгенограммах в положении «стоя» и «лежа», в той ситуации, когда мы отмечаем на «снимках» лежа уменьшение ротации позвонков, оцененное по традиционным методикам. А на рентгенограммах бендинг-теста в некоторых случаях возможно формирование обратной проекционной клиновидности позвонка при его выраженной ротации в результате бокового наклона всего исследуемого отдела позвоночника (рис. 2). В тоже время, необходимо отметить, что если у позвонка отсутствует торсионная деформация, проекционная клиновидность на рентгенограммах в наклоне не определяется.

В связи с тем, что показатель торсионной деформации позвонка уже учитывает ротационный компонент, мы не оценивали его отдельно по общепринятым методикам.

Необходимо отметить, что при анализе рентгенограмм нами были выявлены случаи, когда ротация позвонков в одной из дуг деформации сохраняла направление ротации нижележащей или вышележащей дуги, однако проекционная клиновидность (торсионная деформация) была направлена в сторону противоположную ротации (рис. 3). Наличие подобных изменений в грудном отделе встречалось в 7% случаев и преимущественно сопровождалось наличием поясничной или грудопоясничной дуги деформации более 400. В то же время при локализации данной патологии на уровне L3–L5, частота встречаемости возрастала более чем в 2 раза и составила 15%.

При деформации Кинг 1 нами было выявлено два варианта развития деформации, которые мы характеризовали как сколиоз с 3 и 4 дугами, при этом в первом варианте выявлялась короткая 3–4 сегментарная пояснично-крестцовая дуга с вершиной на уровне L5–S1, а при втором варианте к вышеописанной пояснично-крестцовой дуге добавлялась высокая вторая грудная дуга. Преобладающей по частоте встречаемости в данной подгруппе являлась деформация с 3 дугами. Необходимо отметить, что в обоих случаях отношение ТДП/ТДД для пояснично-крестцовой дуги практически всегда было крайне низким (не более 0,5), что говорит о компенсаторном характере данной дуги. В тоже время отношение ТДП/ТДД для верхней грудной дуги варьировало от 0.5 до 2.43. В нескольких случаях отмечалась высокая неструктурная грудная дуга величиной менее 50.

При деформации Кинг 2 также было выявлено два варианта — с 3 и 4 дугами, но в данном случае преобладала деформация с 4 дугами. Характеристики дополнительных дуг были идентичны с таковыми у пациентов с деформацией Кинг 1.

При деформации Кинг 3 выявлено 2 дополнительных дуги — пояснично-крестцовая и вто-

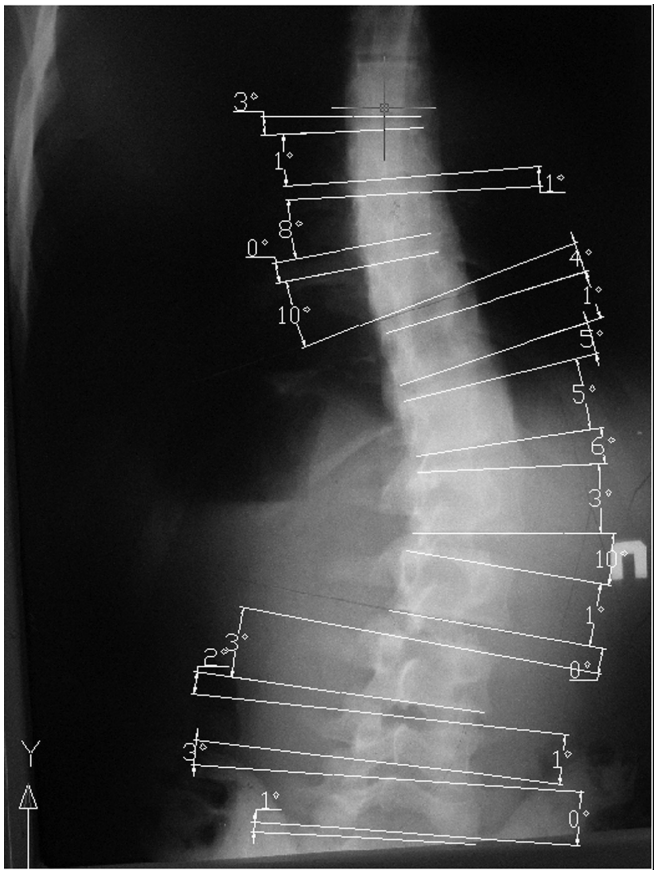

Рис. 3

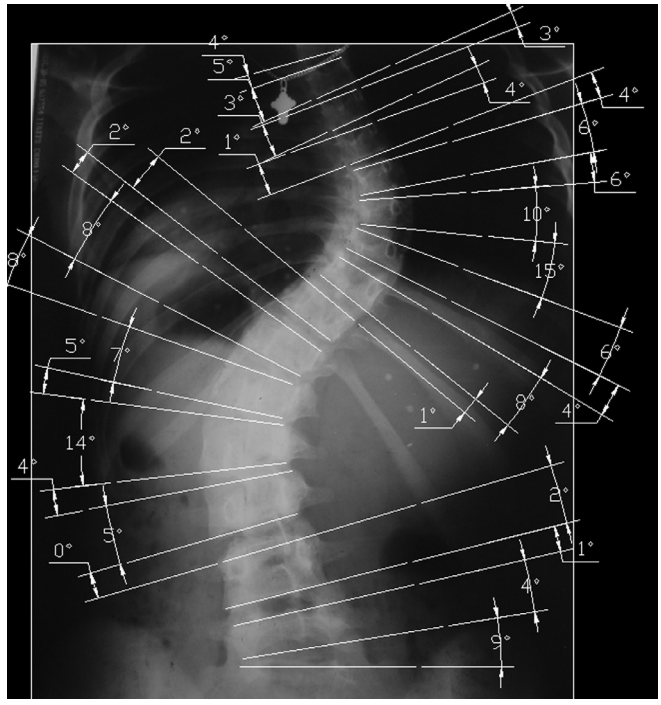

Рис. 4

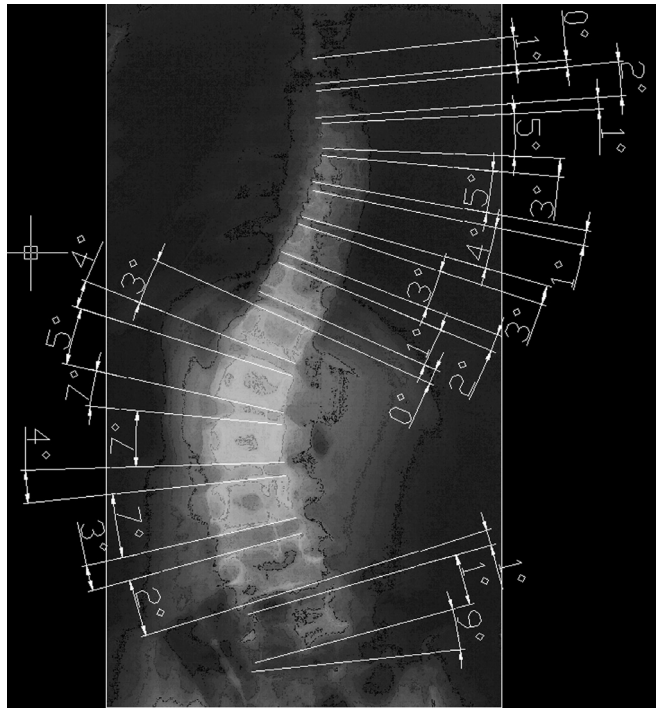

Рис. 5

рая грудная дуга, т. е. вариант деформации с 3 дугами искривления. При этом если поясничнокрестцовая дуга идентична таковым у пациентов с деформацией Кинг 1 и Кинг 2, то вторая грудная в большинстве случаев характеризуется высоким отношением ТДП/ТДД.

Деформация Кинг 4 характеризуется наличием 3 дуг искривления, индексы ТДП/ТДД аналогичны таковым при деформации Кинг 3.

При 5-м типе деформации по Кингу нами была выявлена дополнительная поясничная дуга, которая характеризуется достаточно низкими цифрами отношения ТДП/ТДД, т. е. вариант деформации с 3 дугами.

Большие значения индекса ТДП/ТДД в достаточно большом количестве обусловлены наличием в верхней грудной дуге дисков с выраженной обратной клиновидностью (рис. 4).

Расширенный анализ ортоспондилограмм показал несостоятельность классификации Кинга для определения геометрического варианта деформации, в связи с чем, на основании полученных данных мы предложили собственную морфологическую классификацию сколиотической деформации.

Проведя анализ рентгенограмм пациентов вышеуказанным методом, мы разделили все варианты деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе на две основные группы — сколиоз

Рис. 5

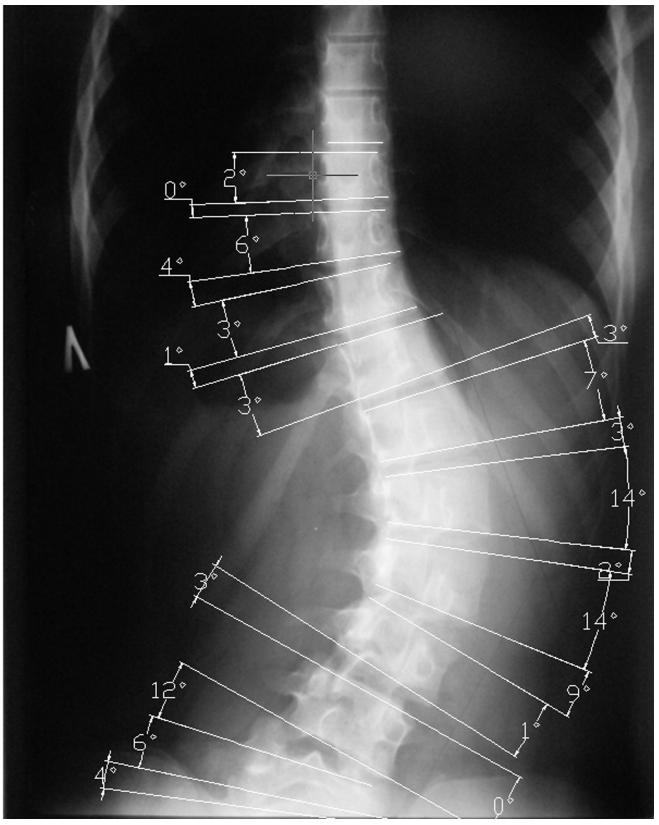

Рис. 6

с 3 дугами искривления и сколиоз с 4 дугами искривления. В группе с 3 дугами искривления были выделены следующие подгруппы:

1.1 .1 Короткая правосторонняя 3–4-сегментарная пояснично-крестцовая дуга с вершиной на уровне L5–S1, характеризующаяся низким индексом ТДП/ТДД (до 0,5), левосторонняя поясничная дуга, правосторонняя грудная. Индексы ТДП/ТДД для грудной и поясничной дуг и СДП зависят от степени деформации (рис. 5).

3.1.2 Короткая левосторонняя 3–4 сегментарная пояснично-крестцовая дуга с вершиной на уровне L5–S1 характеризующаяся низким индексом ТДП/ТДД (до 0,5), правосторонняя поясничная дуга, левосторонняя грудная с вершиной на уровне Th8–Th10. Индексы ТДП/ТДД для грудной и поясничной дуг и СДП зависят от степени деформации. Зеркальный вариант деформации, при котором структура деформации идентична типу 3.1.1, а направление дуг противоположное (рис. 6).

1.2 Левосторонняя грудо-поясничная дуга, правосторонняя грудная. Вторая высокая грудная дуга с вершиной на уровне Th3–Th4. Индекс ТДП/ТДД для данной дуги всегда равен или больше 1 (рис. 7).

1.3. Левосторонняя пояснично-крестцовая дуга с вершиной на уровне L4–L5. Правосторонняя грудопоясничная дуга, левосторонняя груд-

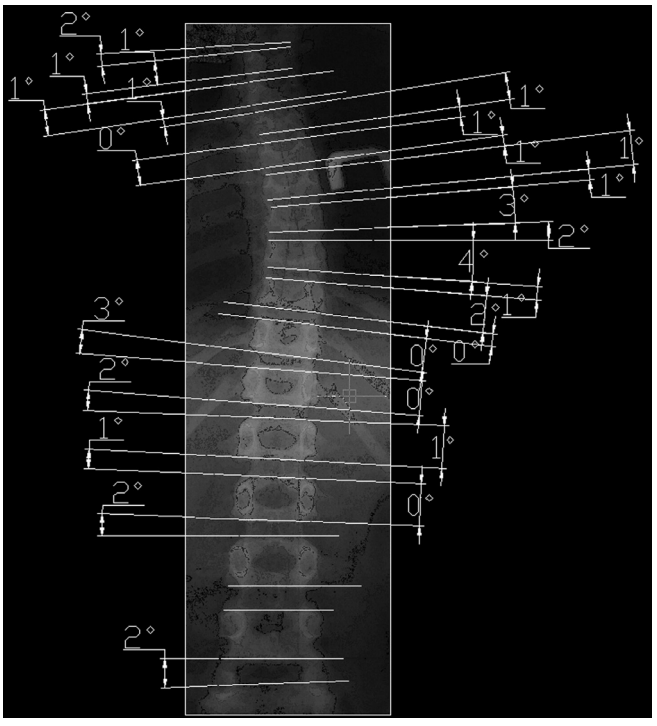

Рис. 7

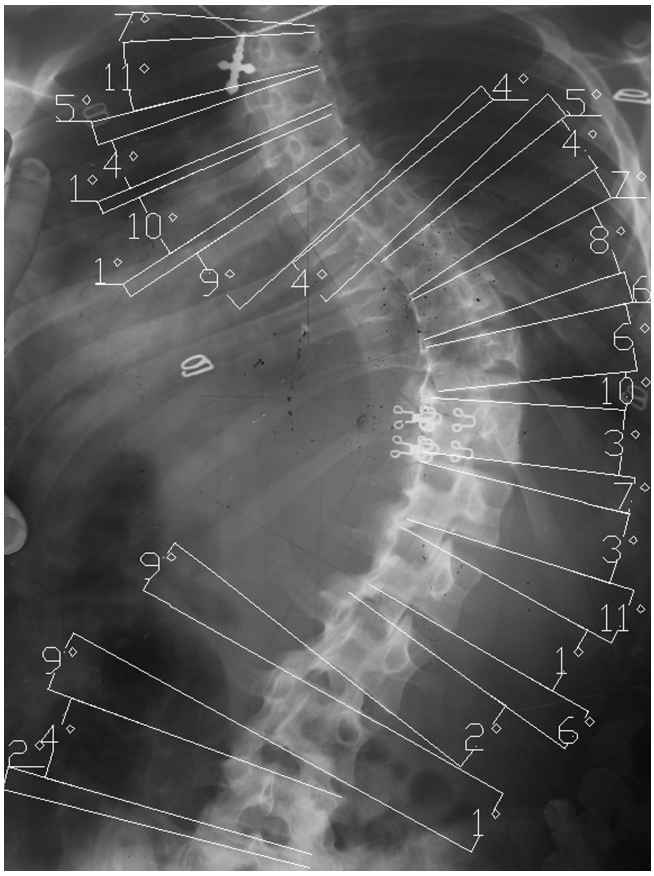

Рис. 8

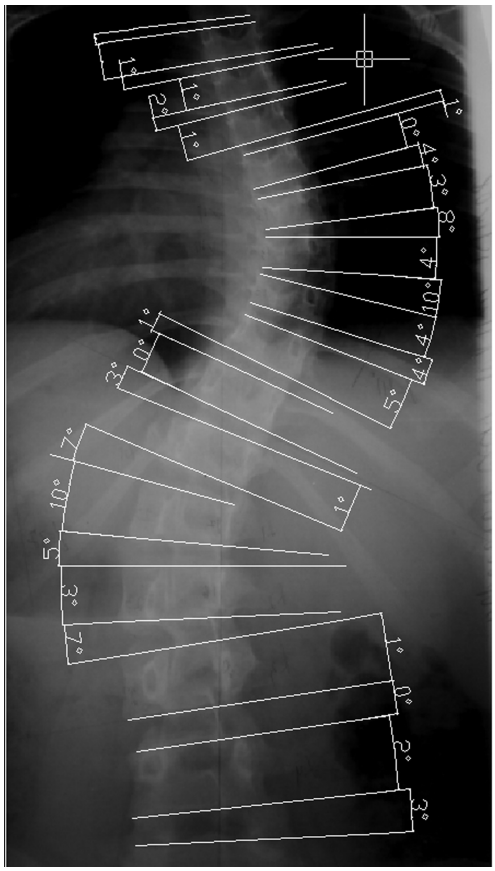

Рис. 9

ная с вершиной на уровне Th4–Th5. Индекс ТДП/ТДД для грудной дуги всегда больше 1 (рис. 8).

Сколиоз с 4-мя дугами искривления также делится на две группы:

4. 1. Представлен короткой правосторонней 3–4 сегментарной пояснично-крестцовой дугой с вершиной на уровне L5–S1 с индексом ТДП/ТДД меньше 1, левосторонней поясничной дугой, правосторонней грудной дугой, при этом величина грудной дуги превышает величину поясничной, левосторонней высокой грудной дугой с индексом ТДП/ТДД больше 1 (рис. 9).

4. 2. Представляет собой зеркальное отображение деформации типа 4.1 (рис. 10).

Подробный анализ ортоспондилограмм показал несостоятельность классификации Кинга для определения геометрического варианта деформации, в связи с чем, в дальнейшем мы пользовались новой, описанной нами выше морфологической классификацией сколиотической деформации.

Необходимо отметить, что оценивая рентгенограммы пациентов в динамике за несколько лет, в нескольких случаях было отмечено изменение геометрического варианта деформации при увеличении ее степени (рис. 11).

Так нами было установлено, что наиболее часто изменениям подвержен тип 3.1 (80 %). Значительно реже происходят изменения типа 3.2 (13 %), деформация с 4 дугами искривления подвержена изменениям в 7 % случаев. Изменений морфотипа 3.3 обнаружено не было. Тип 3.1 чаще всего меняется до варианта 3.2 (70 %), лишь изредка сразу меняясь до типа 4. Тип 3.2 модифицируется в сколиоз с 4 дугами в 90 % случаев. А деформация с 4 дугами может меняться до типов 3.1 и 3.2 приблизительно в одинаковом количестве случаев (48 % и 52 % соответственно).

Как показали наши исследования, морфологический тип сколиотической деформации может меняется в течении процесса корсетотерапии (20 %). Следует отметить, что изменение морфотипов с 4 дугами деформации происходит только под влиянием корсетного лечения, в то время как изменения остальных морфотипов могут протекать как естественная эволюция деформации. Частота изменения данных морфотипов составляет не более 12 %.

Таким образом, проведенный анализ позволил нам сформулировать следующие основные закономерности:

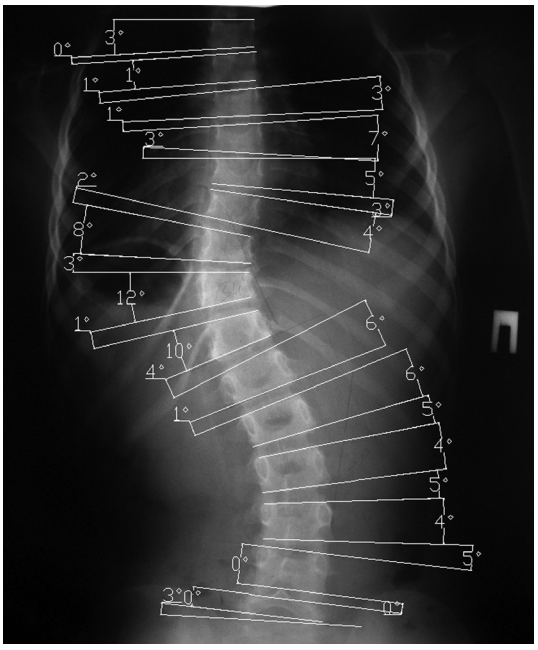

Рис. 10

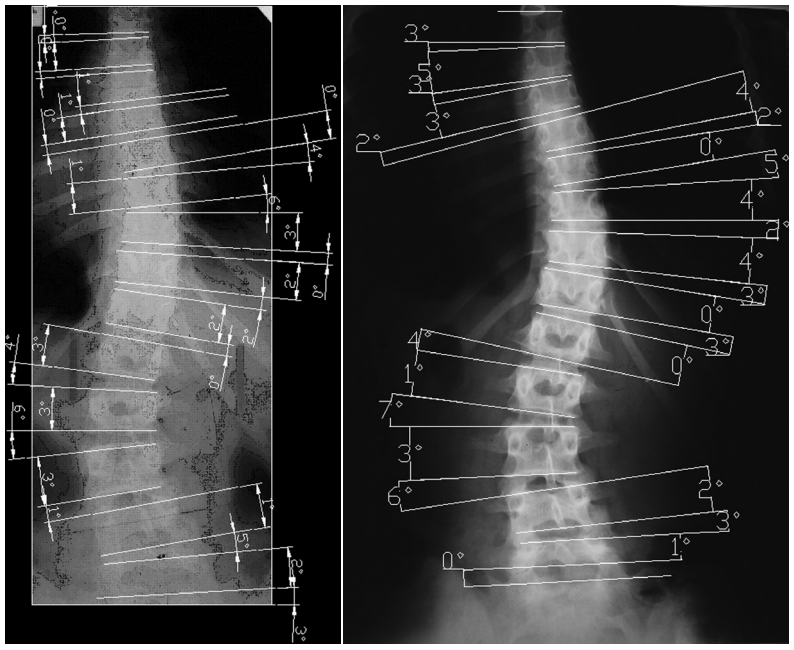

Рис. 11

1. Классификация Чаклина по степени тяжести деформации не достаточно полно отражает реальные изменения элементов позвоночного столба. Это связано с тем, что при одинаковой степени деформации по Чаклину, при одинаковых градусах дуги искривления, внутренняя структура дуг может значительно различаться. Так, при сколиотических деформациях с одинаковыми градусами дуг, возможны ситуации, когда поражение позвонков минимально, но присутствует выраженная торсионная деформация дискового аппарата. В то же время при наличии такой же или менее выраженной дуги, торсионная деформация позвонков может преобладать. В подобных случаях тяжесть состояния и прогноз лечения пациента с меньшими дугами, но большим СДП значительно хуже тяжести состояния и прогноза лечения пациента с более выраженными дугами, но минимальным СДП.
2. Метод определения градуса дуги по Коббу является недостаточно точным, т. к. определение нейтрального позвонка производится «на глаз».
3. Используемый нами метод позволяет определить торсионную деформацию каждого позвонка и определить его отношение к конкретной дуге.
4. У всех обследованных данным методом пациентов нами были зарегистрированы дополнительные, относительно классификации Кинга, дуги искривления (верхнегрудные и пояснично-крестцовые дуги искривления). Данные дуги искривления необходимо учитывать для определения истинной картины деформации и определения методик лечения. Также были выявлены «зеркальные» варианты деформации. Такие варианты составили 6 % от общего числа обследованных.
5. Адекватно оценить степень тяжести деформации позволяет только сопоставление градуса дуг и индекса суммарной деформации позвоночника.
6. В процессе анализа нами выделены две группы сколиотической деформации — с 3 дугами искривления, и с 4 дугами искривления. При этом все деформации с 3 дугами можно разделить на три подгруппы. Данный методический подход позволяет наиболее точно оценить геометрические варианты деформации.
7. При формировании классификации нами не использовались традиционные (pedicle метод) средства оценки ротации позвонков, так как предложенный метод оценки деформации учитывает ротационный компонент в составе индексов торсионной деформации.
8. Морфологический тип сколиотической деформации может меняется в течении процесса корсетотерапии (20 %). Чаще происходит метаморфоза именно при больших значениях грудной дуги.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дудин М. Г., Пинчук Д. Ю.* Центральная нервная система и идиопатический сколиоз // Хирургия позвоночника. — 2005. — № 1. — С. 45–55.
2. *Дудин М. Г.* Идиопатический Сколиоз: диагностика, патогенез / М. Г. Дудин, Д. Ю. Пинчук. — СПб: Человек, 2009. — 336 с.
3. *Ульрих Э. В.* Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках / Э. В. Ульрих, А. Ю. Мушкин. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 187 с.
4. *Чаклин В. Д.* Сколиозы и кифозы / В. Д. Чаклии, Е. А. Абальмасова. — М.: Наука, 1973. — 315 с.
5. *Cummings R. J., Loveless E. A., Campbell J.* et al. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of the system of King et al. for the classification of adolescent idiopathic scoliosis // J Bone Joint Surgery Am. — 1998 — Vol. 80 — P. 1107 — 1111.
6. *Bernhardt M., Bridwell K. H.* Segmental analysis of the saggittal plane alignment of the normal thoracic and lumbar spine and thoracolumbar junction // Spine. — 1989 — Vol. 14. — P. 717–721.
7. *Lenke L. G., Betz R. R., Harms J., Bridwell K. H., Clements D. H., Lowe T. G., Blanke K.* Adolescent idiopathic scoliosis. A new classification to determine extent of spinal arthrodesis // J. Bone&Joint Surg. — 2001. — Vol. 83–A, — P. 1169–1181.

NEW MORPHOLOGIC CLASSIFICATION OF IDIOPATHETIC SCOLIOSIS BASED ON ANALYSIS OF DEFORMITY OF EACH VERTEBRA AND IN-TERVERTEBRAL DISK

Lein G. A., Gusev M. G.

◆ **Resume.** The study deals with new morphologic classification of idiopathetic scoliosis. This classification is based on analysis of torsion deformity of each vertebra and intervertebral disk. New information is useful for forecast of disease and may be used for definition of tactics of treatment.

◆ **Key words:** idiopathetic scoliosis; morphologic classification; curve of deformity; method of roentgenogram.

◆ Информация об авторах

Леин Григорий Аркадьевич — научный сотрудник. Отдел биомеханических исследований опорно-двигательного аппарата, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» федерального медико-биологического агентства.
195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50.
E-mail: info@scoliologic.ru

Гусев Максим Геннадьевич — к. м. н., старший научный сотрудник. Отдел биомеханических исследований опорно-двигательного аппарата, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» федерального медико-биологического агентства.
195067, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50.
E-mail: info@scoliologic.ru

Lein Grigoryi Arkadievich — scientific worker. Department of biomechanical studies of musculoskeletal system, Federal State Institute "Saint Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G. A. Albrecht of Federal Medical and Biological Agency".
195067, Russia, Saint-Petersburg , ул. Bestuzevskay , 50.
E-mail: info@scoliologic.ru

Gusev Maksim Gennadievich — senior researcher. Department of biomechanical studies of musculoskeletal system, kand. med. sci, Federal State Institute "Saint Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G. A. Albrecht of Federal Medical and Biological Agency".
195067, Russia, Saint-Petersburg , Bestuzevskay st., 50.
E-mail: info@scoliologic.ru

© М. А. Реутин, А. А. Кравцова, А. П. Трашков, Н. В. Хайцев

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Развитие беременности и злокачественного новообразования — два процесса, имеющих неоспоримые черты сходства и приводящие к комплексным изменениям работы организма. Актуальной проблемой как фундаментальной, так и клинической медицины является взаимоотношения беременности и опухоли в одном организме. Настоящая статья представляет собой обзор литературы, посвященной этой проблеме. Рассмотрены литературные источники, изучающие влияние онкологических заболеваний на течение беременности, а так же влияние беременности на онкологический процесс и клиническое течение заболевания. Помимо этого рассмотрены особенности ведения беременности и лечения онкологических заболеваний в таких случаях.

Ключевые слова: онкология; беременность; неоплазия; эмбриология; противоопухолевая терапия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ: ВЗАИМОСВЯЗИ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

Беременность радикально изменяет функции всего женского организма. Перестраивается работа нейроэндокринной, иммунной систем, кровообращения, дыхания, почек. В психике происходят своеобразные сдвиги, которые получили название доминанты беременности. Организм беременной женщины оказывается под воздействием со стороны плаценты и плода. Поэтому принято говорить о функциональной системе мать-плацента-плод. Всё это может влиять на течение различных заболеваний во время беременности, а беременность, в свою очередь, оказывается под воздействием заболеваний различной природы и локализации.

Другой важной проблемой современного здравоохранения являются злокачественные новообразования. Это обусловлено как высокой распространённостью опухолей (около 470 000 первичных случаев в год в России по данным НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова) [13], так и значимыми последствиями для здоровья человека. Новообразования в настоящее время устойчиво занимают минимум третье место среди причин смерти в России.

И проблемы беременности, и проблемы онкологии имеют ряд ограничений в изучении у человека. В частности, это поздняя, по сравнению с большинством заболеваний, клиническая диагностика онкопатологии, длительный срок и малое количество беременностей у человека. Как следствие, и онкологическая, и акушерская наука как никакие другие всегда нуждались в экспериментальных исследованиях на животных.

Совместное изучение этих проблем даже на первый взгляд является небезынтересным для современных клиницистов и представителей фундаментальной медицины и биологии. Для клиницистов — это случай на стыке двух специальностей, способный оказать влияние на течение беременности, развитие заболевания и, что немаловажно, на лечение последнего, а для представителей фундаментальной науки — это возможность исследовать взаимодействия двух процессов, возможно, меняющих работу организма сходным образом.

Теоретическая часть проблемы была впервые поднята Ю. Конгеймом в конце XIX века, который заметил несомненное сходство эмбрионального и неопластического процессов и даже предположил, что злокачественные опухоли развиваются из сохранившихся в тканях взрослого организма эмбриональных клеток. За прошедшие полтора века это предположение легло в основу целого ряда теорий онкогенеза, а сходство этих процессов обозначилось ещё чётче. Если Ю. Конгейм мог отметить лишь немногие внешние черты сходства, такие как инвазивный рост, аналогом которого может быть имплантация зародыша в эндометрий, усиленный неоангиогенез, то современная наука находит более глубокие черты сходства: толерантность иммунной системы к гетероантигенам плода и опухоли, многие общие маркеры беременности и онкологических заболеваний. В настоящее время удалось выделить практически все онокомаркеры из сыворотки беременных в те или иные периоды эмбриогенеза [30]. В 2002 году группа американских исследователей получила полноценный эмбрион мыши при имплантации в яйцеклетку ядра медуллобластомы [48]. Дальнейшее совместное изучение эмбрио- и онкогенеза могло бы интенсифицировать развитие знаний о каждом из этих процессов.

Большой интерес представляют случаи возникновения опухолей у беременных, а также протекание беременности у женщин с неопластиче-

УДК: 618.21-006

скими процессами. Эти вопросы изучались от случая к случаю, и систематических специальных исследований в этой области не так уж много. Поэтому, при анализе литературных данных можно выделить два направления исследований: влияние опухоли на беременность и влияние беременности на опухоль. Редкость подобных клинических наблюдений увеличивает значимость экспериментальных исследований.

Влияние опухолевого роста на беременность в эксперименте можно оценить по разным признакам: срокам вынашивания, наличию гипоксии плода, общему количеству плодов, количеству жизнеспособных плодов, степени их развития, наличию аномалий развития и метастазов в ткани плода.

В клинике описаны единичные случаи как метастазирования опухоли в плаценту или ткани плода, так и развития различных аномалий развития [30, 39]. Существуют также данные о передаче опухолей различной природы от матери к плоду [30]. Однако малое количество наблюдений не позволяет дать им однозначную интерпретацию: с одной стороны, возможно, что опухоли метастазируют в плод и плаценту или вызывают пороки развития достаточно часто, но редкость наблюдений не позволяет выявить эти закономерности, а с другой стороны — аномалии развития встречаются и у не имеющих онкопатологии матерей и могут являться следствием других причин.

Экспериментальных работ, посвящённых этим вопросам немного, однако в них убедительно показано тератогенное действие многих опухолей, в частности, асцитной карциномы Эрлиха и карциномы лёгких Льюиса [12]. В экспериментах на мышах показано, что опухоли, способные давать метастазы в ткани, отделённые гистогематическими барьерами, могут давать метастазы в плаценту и ткани плода, однако развития опухоли у потомства не наблюдалось. Имеющиеся у клиницистов данные о передаче опухолей могут быть объяснены передачей генетической предрасположенности, в то время как в эксперименте обычно используются не спонтанные, а перевиваемые или индуцированные опухоли, в случае которых (особенно первых, считающихся эквивалентом метастатических опухолей) генетическая предрасположенность имеет меньшее значение.

Данные о течении беременности и сохранении плода в клинике неоплазий весьма противоречивы. Одни авторы находят наличие экстрагенитальной опухоли фактором, не влияющим на протекание беременности, другие считают, что опухоли у беременных вызывают большую частоту гипоксических состояний плода, невынашиваний, нарушений плацентогенеза, тромбозов плаценты [20, 21, 30, 32]. Противоречивый характер клинических данных мы склонны объяснять скорее недостаточным количеством наблюдений. В экспериментах группы учёных из Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины [12, 30] была показана большая частота постимплантационной гибели плода, частые нарушения развития фетоплацентарного комплекса: гипоплазии, дистрофические изменение плаценты и нарушения кровоснабжения плода. Большая часть исследователей отмечает снижение эмбриопатогенного действия с увеличением срока беременности, что, с одной стороны, не противоречит общим закономерностям патологии внутриутробного развития, с другой — частично объясняет меньшую частоту выявляемого эмбриопатогенного действия в клинике — основное воздействие опухоли приходится на период еще недиагносцированной беременности.

Особое место занимают опухоли, непосредственно влияющие на репродуктивную систему, а тем более из нее исходящие. К ним, помимо непосредственно опухолей половых органов, относится ряд опухолей гипофиза, гипоталамуса или эктопических опухолей, синтезирующих половые гормоны или пролактин. Именно пролактиномы можно назвать одними из наиболее изучаемых опухолей в период беременности. Большинство авторов сходится в том, что при пролактиномах увеличивается частота спонтанного прерывания беременности в I триместре беременности (особенно на сроке 6–7 недель), однако достаточно спорным остаётся вопрос различия этих показателей у больных с аденомами гипофиза и идиопатической гиперпролактинемией [22]. В более поздние сроки отмечают большую частоту развития гестозов по типу водянки беременных, преждевременного созревания плаценты, хронической гипоксии плода. При оценке родовой деятельности большинство авторов отмечают повышение частоты преждевременного излития околоплодных вод, слабость родовой деятельности, острой гипоксии плода. При морфологическом исследовании у больных с пролактиномами описывают сходные изменения плаценты: недостаточность инвазии и децидуализации цитотрофобласта, нарушения васкуляризации ворсин плаценты, торможение созревания ворсинчатого древа, ишемические очаги и очаги кальциноза [22]. С нарушением трансплацентраного кровотока связывают более высокую частоту хронической гипоксии плода и нарушений кровотока в аорте и центральной мозговой артерии плода.

Рак яичника, напротив, оказывает преимущественно механическое воздействие на плод и матку: опухоль, может оказаться причиной неправильного положения плода или приводить к преждевременным родам. Отсутствие влияния эндокринных изменений можно объяснить гормональной активностью желтого тела [31]. В случае пограничных опухолей яичников, на беременность и роды не оказывает влияния

даже проведённое лечение в виде односторонней аднексэктомии, контрлатеральной резекции яичника и оментэктомии [1], но только в случаях I стадии опухолевого процесса и при длительном (2–3 года) безрецидивном периоде [1]. При этом во время ведения беременности необходимо контролировать опухолевый процесс, проводя ультразвуковое исследование, определение онкомаркеров, а также считать эту категорию беременных относящимися к группе риска по невынашиванию, фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии [1]. Механическое воздействие оказывают также опухоли тела и шейки матки, экстрагенитальные тазовые опухоли [10, 28]. Эти же опухоли, а также опухоли влагалища, вульвы могут препятствовать родоразрешению через естественные родовые пути.

Помимо непосредственного воздействия опухоли на развитие плода, существует немалая опасность эмбриопатогенного действия противоопухолевой терапии [7, 21, 27, 32, 35]. Химиотерапия и лучевая терапия поражают не только новообразования, но и здоровые органы, причём наиболее чувствительны к воздействию клетки, находящиеся в процессе деления (митотического или мейотического). Фетальные ткани находятся в постоянном делении, и, как следствие, весьма сильно подвержены действию лучевой и химиотерапии. Это ставит акушера и онколога перед сложным выбором: пожертвовать беременностью, проводить терапию опухоли или дать женщине родить и лишь потом заниматься лечением опухоли. При решении этой задачи необходимо учитывать, какие шансы у женщины родить здорового ребёнка после прерывания беременности, с какой именно опухолью мы имеем дело и какой она требует терапии. Доброкачественные опухоли яичника требуют вмешательства во время беременности лишь в случае развития угрожающих жизни осложнений (например, перекрут кисты яичника), а злокачественные, в большинстве случаев, требуют немедленного оперативного вмешательства [27]. Значительное влияние на лечебную тактику оказывает локализация опухоли: показана практически полная безопасность лучевой терапии для плода, если не подвергается облучению сам плод или яичники. Немаловажным является и стадия опухоли — для рака шейки матки тактика зависит от стадии и степени инвазии: для неинвазивного рака рекомендуется отложить лечение на период после родоразрешения [28, 46], аналогично для инвазивного рака IA [27], незамедлительное начало лечения при сроке до 20 недель и абдоминальное родоразрешение по достижению плодом жизнеспособности при диагностике рака на сроке свыше 20 недель для РШМ IB и II стадии и радикальное лечение на любом сроке при постановке диагноза РШМ III и РШМ IV [27].

С точки зрения химиотерапии необходимо учитывать дозу препарата, а также обладает ли он алкилирующим действием и проникает ли через плаценту. В этом отношении гораздо более благоприятным представляется прогноз при сочетании беременности с лимфомой Ходжкина, чем с неходжкинской лимфомой [32], так как последняя чаще требует применения алкилирующих препаратов и практически не позволяет проводить гормональную протекцию герминативного эпителия. Однако для большинства новообразований, как правило, удается подобрать схемы лечения с минимальными последствиями для плода [7, 21, 32, 35, 45]. Необходимо учитывать последствия непроведения терапии, риск дальнейшего развития опухоли, её метастазирования и т. п. Важным моментом является оценка клинических проявлений опухоли. Для опухолей головного мозга таким критерием может являться наличие неврологической симптоматики [45]. Немаловажным критерием для решения вопроса о начале противоопухолевой терапии является срок беременности. Как уже говорилось, чувствительность плода к любым воздействиям понижается с увеличением срока гестации. Большинство источников сходится на недопустимости противоопухолевой терапии в I триместре беременности при относительной безопасности во II и III триместрах. A. Isla рекомендует при выявлении во второй половине беременности злокачественных опухолей головного мозга проводить стимуляцию развития плода глюкокортикоидами и проводить раннее кесарево сечение с последующей операцией по поводу опухоли [45]. Он же рекомендует определять наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону в ткани опухоли как важный прогностический признак [45]. Помимо непосредственного воздействия на ткани плода, противоопухолевая терапия приводит к увеличению частоты инфекционных заболеваний, в том числе могущих оказывать влияние на плод или родовую деятельность [21, 32].

Оперативное лечение опухолей, например инвазивных опухолей шейки матки, также может в дальнейшем сказываться на течении беременности и родов, вызывая разнообразные осложнения [9, 23].

Другой стороной проблемы является **влияние беременности на рост и развитие новообразований**. Наиболее изученным является влияние беременности на рак молочной железы. Неоднородность имеющихся данных объясняется двумя принципиально разными формами рака молочной железы: рак молочной железы, возникший вне беременности, и ассоциированный с беременностью рак молочной железы. В первом случае беременность является благоприятным фактором: ранняя беременность достоверно снижает частоту рака молочной железы, что связывают с окончанием дифференцировки эпителия железы под воздействием

гормональных изменений во время беременности и лактации. Кроме того, беременность и лактация оказывают подавляющее действие на сам процесс роста новообразования [30]. Рак молочный железы, ассоциированный с беременностью, возникает во время беременности и отличается более агрессивным течением, более частым вовлечением протоков железы и метастазированием [24, 54]. Кроме того, изменения железы, связанные с беременностью, осложняют диагностику рака, как при ручном обследовании, так и при маммографии [24].

Рак яичника достоверно чаще встречается у нерожавших женщин [30, 31]. Сочетание этого факта с низкой частотой рака яичника у женщин с эндокринным бесплодием или коротким репродуктивным периодом послужило основанием для гипотезы, согласно которой онкопротективное действие беременности на яичники связано с длительным ановуляторным периодом [30]. Существуют данные, что беременность тормозит развитие уже существующего рака яичника [31], препятствует возникновению рецидивов (при беременности после органосохраняющего лечения) [4], но не оказывает значимого влияния на течение пограничных опухолей яичника [1], в том числе и в случае беременности после проведённого органоспецифического лечения [1]. Однако существует и ассоциированный с беременностью рак яичника, когда частота встречаемости колеблется, по разным данным от 1 опухоли на 50000 беременностей до 1 опухоли на 10000 тысяч беременностей [39, 60]. Выявлению опухолей яичника во время беременности отчасти препятствует тот факт, что многие характерные для него биохимические маркеры (ХГЧ, альфафетопротеин, ЛДГ, антиген СА-125) повышаются и во время физиологической беременности [27].

Среди опухолей, ассоциированных с беременностью, первое место занимает рак шейки матки (РШМ). Этот вид рака встречается с частотой от 1 до 13 случаев на 100000 беременностей и в то же время в 1–3% случаев возникает на фоне беременности [10, 28]. К ассоциированным с беременностью случаям рака шейки матки относят и опухоли, диагносцированные в течение 6 месяцев с момента родоразрешения [27]. Для лучшего выявления данного заболевания беременным рекомендуется скрининговое цитологическое исследование, однако оно может быть неправильно истолковано, т. к. для беременности в принципе характерны изменения в слизистой шейки матки [27]. Часто гистологическая картина шейки матки, соответствующая раку *in situ*, принимается за нормальные изменения слизистой при беременности [27]. Однако результаты специальных исследований показали, что выявляемый при беременности рак шейки матки *in situ* является истинным раком, а не временным гормонозависимым изменением структуры слизистой оболочки [42, 49]. Выявление подобной гистологической картины является показанием для углублённого морфологического исследования биоптата [27]. А. Ф. Урманчеева отмечает изменение в распространенности разных форм инвазивного рака шейки матки, в первую очередь — значимое снижение частоты железистого рака [27]. Высокая степень ассоциации рака шейки матки с беременностью связанна с тем, что клетки эндометрия имеют рецепторы к белку кавеолину и подвержены стимуляции пролиферации эстрогеном [53]. Что касается влияния беременности на прогноз развития рака шейки матки, то тут данные литературы можно разделить на две группы: более старые работы сообщают о более тяжелом прогнозе по сравнению с небеременными [5, 41, 58], более современные исследования не находят значимых различий [40, 44, 50, 56, 57, 61]. Это может быть связано с изменением методов диагностики, лучшим выявлением метастатических поражений у беременных [27]. Для неинвазивного рака шейки матки описан регресс опухоли после прекращения беременности [34, 36, 37, 47, 51, 59], который, в случае умеренной дисплазии, может достигать 74,1% [47].

Интересным является и расхождение во взглядах на влияние типа родоразрешения на регресс неинвазивного РШМ: одни авторы не находят разницы в вероятности регресса при естественном родоразрешении и кесаревом сечении [59] Другие считают, что регресс возможен только при родоразрешении через естественные родовые пути и связывают это с интранатальной десквамацией эпителия [34], а некоторые связывают регресс с родоразрешением путём кесаревого сечения [36, 37]. Для инвазивного рака шейки матки тип родоразрешения практически не влияет на прогноз заболевания [43, 46], однако описаны случаи рецедивов РШМ в области эпизиотомии [38, 55].

Эстрогены обладают непосредственным канцерогенным действием [3], что проявляется в стимуляции роста ряда опухолей экстрагенитальной природы, например, опухолей головного мозга. Так, A. Isla обнаружил рецепторы к эстрадиолу и прогестерону у больных с астроцитомой и менингиомой, диагностированных во время беременности [45]. Сообщается о высокой частоте возникновения десмоидных фибром у рожавших женщин, однако сама беременность не влияет на размеры опухоли [14].

Неоднозначные данные имеются в литературе по поводу влияния беременности на гемобластозы: по одним данным [52], наличие беременности отягощает течение лимфомы Ходжкина , по другим [20, 21, 32] — не влияет на рост опухоли.

Воздействие беременности на опухоль может проявляться в клинике в скрытой форме. Начиная с конца XIX века, беременность считается провоцирующим

фактором для развития спонтанного разрыва почки. Имеются данные, свидетельствующие о том, что этот эффект связан с влиянием беременности на бессимптомную ангиомиолипому [8]. Таким образом, можно предположить что беременность стимулирует рост этой опухоли. Это также подтверждается и другими авторами, описывающими стимуляцию роста и метастазирования различных опухолей мочевыделительной системы у беременных женщин [11].

Взаимовлияние беременности и неопластического процесса может проявляться и эктопически — так, сочетание беременности и мукозной цистоаденомы поджелудочной железы может рассматриваться как причина кровотечений из варикозно расширеных вен пищевода [16] и портальной гипертензии [17]. Возрастает риск тромбэмболических осложнений [18].

Представления об отношениях беременности и опухоли будут не полными, если не рассмотреть проблему хориокарциномы. Хориокарцинома — злокачественная опухоль, возникающая преимущественно у повторнобеременных. Источником этой опухоли считают элементы предыдущей беременности, нормальной или патологической (пузырного заноса). В связи с относительной редкостью, заболевание часто пропускается клиницистами, что приводит к прорастанию в плаценту, метастазированию во влагалище, легкие, головной мозг [6, 25]. Определение безопасных методов диагностики и показаний к обследованию является одним из наиболее активных направлений в онкогинекологии.

Отдельную группу представляют собой исследования экспериментальные. На ряде эпителиальных и соединительнотканных опухолей (карцинома Флекснера-Джобинга, саркома Йенсена, саркома Синельникова-Кричевского) было показано, что беременность тормозит развитие опухоли, а также удлиняет сроки жизни у животных с уже развитой опухолью [33], при этом гораздо больший эффект проявляется при развитии карциномы, нежели чем при развитии сарком. [33]. При этом развитие опухоли ускорялось по завершению беременности [33]. Интересно, что примерно те же эффекты были получены при терапии опухоли эмбриональным экстрактом, причём эффект был больше у самок, по сравнению с самцами. Любопытно, что подобный эффект достигался при введении экстракта за 2–3 недели до трансплантации опухоли или при уже сформированной опухоли. При одновременном введении экстракта и опухоли наблюдался противоположный эффект [15].

В современной литературе большинство работ посвящено рассмотрению влияния на опухолевый рост гормональных компонентов беременности, преимущественно, эстрогенов и ХГЧ. Так, показано, что хорионический гонадотропин оказывает выраженное тормозящее действие на развитие опухолей [29]. Анализируя результаты работ по изучению влияния эстрогенов на развитие опухоли, Л.М. Берштейн приходит к выводу, что можно принципиально выделить два механизма: собственно генотоксический (то есть эстрогены вызывают опухоль) и пролиферативный, когда эстрогены стимулируют рост уже существующей опухоли [2, 3].

Таким образом, можно сказать, что изучение взаимовлияния беременности и новообразований ещё долго будет оставаться актуальной темой в области акушерства и онкологии, т. к. знания в этой области могут иметь как клиническую, так и теоретическую значимость в познании биологии опухолевого роста.

Клинические исследования имеют весьма ограниченные перспективы в решении данной проблемы. Однако в подходах экспериментальной онкологии существует специальный метод — трансплантируемые опухоли. Литературные данные позволяют рекомендовать в исследованиях, посвященных изучению взаимодействия «беременность-неоплазия», перевиваемую лимфосаркому Плисса [19].

При работе с индуцированными опухолями требуется химическое или радиационное воздействия на организм. В случае использования культуры ткани нет возможности оценить влияние опухоли на организм и беременность, а при использовании спонтанных опухолей невозможно точно определить дату возникновения опухоли и, как следствие — моделировать появление опухоли на различных этапах беременности. В свою очередь, трансплантируемая опухоль (в частности, лимфосаркома) характеризуется прогрессивным ростом, склонностью к инвазии окружающих тканей, прорастанием забрюшинной клетчатки, некротизацией, гематогенным метастазированием [19], а так же метастазированием в региональные лимфоузлы [26].

Проведенный литературный анализ в рамках обсуждаемой проблемы позволяет надеяться, что экспериментальная оценка степени взаимовлияния беременности и роста лимфомы может явиться актуальным и весьма информативным исследованием, проливающим свет на особенности роста и развития различных опухолей у беременных женщин, а также на то, как наличие опухоли сказывается на протекании беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Батталова Г. Ю.* Пограничные опухоли яичников : Оптимизация методов лечения и медико-социальная реабилитация больных: автореферат дис... докт. мед. наук. – М., 2005. – 46 с.
2. *Берштейн Л. М., Порошина Н. Ю., Васильев Д. А.* и др. Оценка соотношения гормональных и прогенотокси-

ческих эффектов эстрогенов и глюкозы у онкологических больных // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2010. — Т. 150, № 8 — С. 208–211.
3. *Берштейн Л. М.* Феноменальный эстроген и эстрогенный феномен // Природа. — 2003. — № 9. — С. 24–29.
4. *Бахидзе Е. В, Чепик О. Ф. , Гедерим М. Н.* и др Сохранение фертильности у больных начальным раком яичников // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2004. — № 1. — С. 49–54.
5. *Бохман Я. В., Урманчеева А. Ф., Декстер Л. И.* Рак шейки матки и беременность // Злокачественные опухоли и беременность под ред. Напалкова Н. П., Бохмана Я. В., Вагнера Р. И. — Л., 1981. — С. 91–105.
6. *Вишневская Е. Е.* Хориокарцинома при беременности поздних сроков // Мед. вестн. — 2008. — № 10, (884).
7. *Демина Е. А., Пылова И. В., Шмаков Р. Г.* и др. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина // Совр. Онколог. — 2006. — т. 8, № 1. — С. 36–42.
8. *Заболотнов В. А, Рыбалка А. Н., Тимофеева Н. А.* и др. Спонтанный разрыв почки при беременности и ангиомиолипома // Жіночий лікар. — 2007. — № 5. — С. 25–27.
9. *Зароченцева Н. В., Серова О. Ф., Капустина М. В.* Особенности течения беременности и родов после инвазивных методов лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Мед. в Кузбасе — 2008. — № 4. — С. 29–31.
10. *Коломиец Л. А.* Рак шейки матки и беременность // Сиб. онкол. журн. — 2003. — № 3. — С. 21–22.
11. *Красильников Г. П., Помешкин Е. В.* Развитие опухолей мочевыделительной системы на фоне протекающей беременности // Мед. в Кузбассе. — 2008. — № 4. — С. 50–52.
12. *Лакиза О. В., Пясковская О. Н.* Влияние карциномы Льюис на плоды мышей при сингенной и аллогенной беременности // Цитолог. и генет. — 1998. — Т. 32, № 1. — С. 120–126.
13. *Мерабишвили В. М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. — 424 с.
14. *Новикова О. В., Дарьялова С. Л., Адамян Л. В.* и др. Состояние репродуктивной системы у женщин с десмоидными фибромами // Пробл. репродук. — 2006. — т.12, № 3 — С. 60–68.
15. *Олыпанецкая Р. Л.* Материалы по лечению злокачественных опухолей экстрактами из плаценты и эмбриональной ткани. — Харьков, 1939. — 211 с.
16. *Парфёнов И. П., Ярош А. Л., Карпачев А. А.* и др. Цистоаденома поджелудочной железы как причина кровотечения из варикозно-расширенных вен желудка у беременной // Хирург. — 2011. — № 1. — С. 68–69.
17. *Парфёнов И. П, Карпачев А. А.* Цистоаденома поджелудочной железы, как причина селективной портальной гипертензии // Акутальные проблемы хирургической гепатологии. Междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 17ая: Материалы — Уфа, 2010. — С. 193.
18. *Пестряева Л. А., Сударикова Е. Г., Шабунина-Басок Н. Р.* Показатели гемостаза у беременных с некрозом миомы матки // Урал. мед. жур. — 2010. — № 5. — С. 166–168.
19. *Плисс Г. Б.* Онкологическая характеристика нового штамма лимфосаркомы крысы // Бюл. эксперимент. Биолог. и мед. — 1961. — № 2. — С. 95–99.
20. *Пылова И. В.* Репродуктивая функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина. Влияние беременности и родов на течение заболевания. Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2007. — 31 с.
21. *Пылова И. В., Демина И. А., Перилова Е. Е.*. Беременность, роды и репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина // Практич. онколог. — 2007. — Т. 8, № 2 . — С. 102–108.
22. *Романцова Т. И.* Беременность и роды у женщин с гиперпролактинемией // Трудный пациент — 2005. — № 9. — С. 17–21.
23. *Серова О. Ф., Зароченцева Н. В., Белоусова Т. Н.* Ведение беременных после лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Вестн. последипл. мед. образов. — 2010. — № 1. — С. 43–47.
24. *Слонимская Е. М., Дорошенко А. В., Красулина Н. А.* и др. Рак молочной железы и беременность // Сиб. онкол. журн. — 2003. — № 3. — С. 26–29.
25. *Толокнов Б. О.* Современная комплексная диагностика и лечение больных хориокарциномой матки // Совр. онколог. — 2000. — Т. 2, № 2.
26. *Трашков А. П., Федоров В. С.* Исследование зависимости перевиваемости крысиной лимфосаркомы Плисса от прививаемой дозы // Актуальные проблемы патофизиологии, 14-ая: Материалы. Под ред. проф. Н. А. Гавришевой, проф. В. И. Николаева. — СПб.: 2007. — С. 126–128
27. *Урманчеева А. Ф.* Гинекологический рак в сочетании с беременностью // Практич. онколог. — 2009. — Т. 10, № 4. — С. 184–197.
28. *Урманчеева А. Ф.* Рак шейки матки и беременность // Практич. онколог. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 183–193.
29. *Филатова Е. Н., Аксёнова Т. В., Хахина Ю. Ю.* Действие хорионического гонадотропина на развитие лимфосаркомы Плисса и содержание CD4+ мононуклеарных клеток в периферической крови крыс // Вестн. Нижегород. универ. им. Н.И. Лобачевского — 2008. № 1. — С. 67–72.
30. *Чехун В. Ф.* Злокачественные опухоли и беременность // Здоров`я України. — 2003. — № 73.
31. *Чуруксаева О. Н.* Беременность и рак яичников // Сиб. Онкол. Журн. — 2003. — № 3. — С. 23–25.

32. *Шмаков Р. Г.* Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: Автореф. дис... докт. мед. наук. — М., 2008. 46 с.
33. *Эмж Н.* Влияние беременности на рост опухолей.// Реф.клин. мед. — 1935. — N 8. — С. 424.
34. *Ahdoot D.* et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period // Am. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 178. — P. 1116–1120.
35. *Berry D. L., Theriault R. L., Holmes F. A.* et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol // J Clin Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 855–86.
36. *Bosch F. X., Munoz N., de Sanjose S.* et al. Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 52. — P. 750–758.
37. *Brinton L. A., Reeves W. C., Brenes M. M.* et al. Parity as a risk factor for cervical cancer // Am. J. Epidemiol. — 1989. — Vol. 130. — P. 486–496.
38. *Cliby W. A., Dodson M. J. C., Podratz K. C.* Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery // Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 84. — P. 179–182.
39. *Dildy G. A, Moise K. J., Carpenter R. J.* et al. Maternal malignancy metastatic to the products of conception: a review // Obstet. Gynecol. Surg. — 1989. — Vol. 44. — P. 535–540.
40. *Elit L., Bocking A., Kenyon C., Natale R.* An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 72. — P. 123–127.
41. *Gustafsson D. E., Kottmeir H. L.* Carcinoma of the cervix assotiated with pregnancy // Acta Obstet. Gynec. Scand. — .1962. — Vol.6. — P.1–21.
42. *Green T. H.* Surgical management of carcinoma of the cervix in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1975. — Vol. 6. — P. 607–626.
43. *Hacker N. F., Berek J. S., Lagasse L. D.* et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1982. — Vol. 59. — P. 735–746.
44. *Hopkins M. P., Morley G. W.* The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 9–13.
45. *Isla A., Alvarez F., Bonzalez A.*. et al. Brain tumor and pregnancy // Obstet Gynecol. — 1997. — Vol. 89 — P. 19–23.
46. *Jones W. B., Singleton H. M., Russell A.* et al. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care, study of the American College of Surgeons // Cancer. — 1996. — Vol. 77. — P. 1479–1488.
47. *Kiguchi K., Bibbo M., Hasegawa T., Kurihara S.* et al. Dysplasia during pregnancy: A cytologic follow-up study // J. Reprod. Med. — 1981. — Vol. 26. — P. 66–72.
48. *Li L., Connelly M. C., Wetmore C. J.* et al. Mouse embryos cloned from brain tumors // Cancer Research. — 2003. — № 63 — P. 2733.
49. *Marsch N., Fitzerald P. J.* Carcinoma in situ of the human uterine cervix in pregnancy, prevalence and post-pregnancy persistence // Cancer. — 1956. — Vol. 9. — P. 1195–1207.
50. *Method M. W , Brest B. C.* Management of cervical cancer in pregnancy // Semin. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 16. — P. 251–260.
51. *Oster A. G.* Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review// Int. J. Gynecol. Pathol. — 1993. — Vol. 12. — P. 186–192.
52. *Palacios Costa N., Chavanne F. C.*, Zebel Fernancde D. An de atenio. — Buenos Aires: 1945. — P. 127.
53. *Razandi M., Oh P., Pedram A.* et al. Estrogen receptors associate with and regulate the production of caveolin: implications for signaling and cellular actions// Mol. Endocrinol. — 2002. — Vol. 16. — P. 100–115.
54. *Rodriguez A. O., Chew H., Cress R.* et al. Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer // Obstet Gynecol. — 2008. — № 112(1). — P. 71–80.
55. *Sivanesaratnam V., Jayalakshmi P., Loo C.* Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 48. — P. 68–75.
56. *Sood A. K., Sorosky J. I., Mayr N.* et al. Radiotherapeutic management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study // Gynecol. Oncol. — 1997. — Vol. 63. — P. 294–298.
57. *Van der Vange N., Weverimg J., Ketting B. W.* et al. The prognosis ofcervical cancer associated with pregnancy, a matchedcohort study // Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol.85. — P. 1022–1026.
58. *Waldrop G. M., Palmer J. P.* Carcinoma of the cervix associated with pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1963. — Vol. 86. — P. 202.
59. *Yost N. P.* et al. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions // Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 93(3). — P. 359–362.
60. *Zanotti K. S., Belinson J. L., Kennedy A. W.* Treatment of gynecologic cancers in pregnancy // Semin. Oncol. — 2000. — Vol.27. — P.686–698.
61. *Zemlickis D., Lischner M., Degendorfer P.* et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy // J. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 9. — P. 1956–1961.

PREGNANCY AND NEOPLASMA: CLININCAL AND EXPERIMENTAL CORRELATIONS

Reutin M. A., Kravtsova A. A.,
Trashkov A. P., Vasiliev A. G., Khaitsev N. V.

◆ **Resume.** Development of pregnancy and neoplasma are two unmistakably congenial processes, both causing complex changes in the activity of organism. Interactions of pregnancy and neoplasma simultaneously developing in the same organism is an actual

issue for basic and clinical medicine. Present publication reviews contemporary opinions regarding this problem. Publications concerning the effects of neoplasma upon pregnancy as well as those of pregnancy upon neoplasma are analyzed. Besides the approach towards handling pregnancy and treatment of oncologic growths in these cases are reviewed.

◆ **Key words:** oncology; pregnancy; neoplasma; embryology; antitumor therapy.

◆ Информация об авторах

Реутин Михаил Александрович — аспирант кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: reutin@chado.ru

Кравцова Алефтина Алексеевна — к. б. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: avas7@mail.ru

Трашков Александр Петрович — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Хайцев Николай Валентинович — д. б. н., профессор кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: nvh195725@gmail.com.

Reutin Mihail Aleksandrovich — Post-Graduate Student, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: reutin@chado.ru

Kravtsova Aleftina Alekseevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Biol. Sci., Docent, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru.

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Med. Sci., Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Khaitsev Nikolai Valentinovich — MD. PhD, Dr. Biol. Sci., Full Professor, Dept.of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: nvh195725@gmail.com.

© А. Б. Наумов[1,2],
А. П. Трашков[1], А. А. Яловец[2],
А. В. Колесниченко[2],
В. А. Суворов[1], Г. Г. Хубулава[1,2],
В. В. Андреев[2], Н. В. Цыган[2],
С. П. Марченко[1,2], А. Г. Васильев[1]

[1] ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России
[2] ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России

Резюме. Обсуждается патогенетическая роль апоптоза в процессе развития сердечной недостаточности. Отмечается значимость апоптоза в прогрессировании миокардиальной дисфункции. Оценивается значение апоптоза при ишемических, воспалительных, дилатационных и гипертрофических состояниях миокарда. Программированная клеточная гибель является управляемым процессом и стимулируется различными воздействиями и состояниями. Рассмотрены возможности воздействия на апоптоз, имеющие доказательную базу для клинического применения, а также находящиеся на этапе исследования и еще не внедренные в клиническую практику. Акцентируется внимание на том, что применение катехоламинов вызывает апоптоз кардиомиоцитов и имеет прямой токсический эффект на сердце. Даны рекомендации для клиницистов и экспериментаторов по поиску и использованию методов снижения активности апоптоза в кардиохирургии.

Ключевые слова: апоптоз; сердечная недостаточность; кардиомиоциты; кардиохирургия.

УДК: 616.12-008.46+577.24

РОЛЬ АПОПТОЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Клиницисты, занимающиеся лечением сердечной недостаточности, наблюдают, что миокардиальная дисфункция имеет прогрессирующий характер. Первоначальное событие (инфаркт миокарда, разрыв одной из хорд митрального клапана и т. п.) может пройти незаметно для пациента и не вызвать клинически значимого ухудшения насосной функции сердца. Но в дальнейшем, как правило, происходит изменение структуры и функции сократительного миокарда — процесс «ремоделирования» сердца [13]. Особенности ремоделирования зависят от природы стимулов, воздействующих на миокард. Если ремоделирование происходит в ответ на постоянные патологические стимулы (перегрузка объемом, давлением и т. п.), ремоделирование из адаптивного в краткосрочном периоде переходит в неадаптивное и заканчивается дальнейшим прогрессированием миокардиальной дисфункции [31]. Традиционно описание процесса ремоделирования миокарда состоит в регистрации характерных молекулярных и клеточных изменений. Патологическое ремоделирование миокарда включает гипертрофию отдельных кардиомиоцитов, нарушение работы генома клетки, качественные и количественные изменения в интерстициальном пространстве и активацию механизмов клеточной гибели, прежде всего — апоптоза. Морфологические признаки апоптоза присутствуют в сосудах и в миокарде в ответ на воздействие гипоксии, окислительного стресса, реперфузии при ишемии миокарда, постинфарктных изменениях и при развитии сердечной недостаточности. Программируемая клеточная гибель участвует в постнатальном морфогенезе проводящей системы сердца: синусного и атриовентрикулярного узла, пучка Гиса, в развитии пароксизмальных аритмий и нарушений проводимости [27]. Апоптоз пейсмейкерных клеток может играть роль в генезе внезапной коронарной смерти. Продолжают изучаться процессы апоптоза в патогенезе дилатационной и ишемической кардиомиопатий, аритмогенной дисплазии правого желудочка, тромбозах коронарных шунтов.

Апоптоз — универсальный, физиологический, программируемый, комплексный механизм клеточной гибели, лежащий в основе процессов элиминации стареющих, поврежденных и измененных клеток, количественного поддержания клеточной популяции в пределах нормальных, генетически детерминированных величин, обновления тканей и возрастной инволюции органов. Микроскопически апоптоз заключается в дезинтеграции клетки от гистиона, конденсации ее ядра, разрушении структуры нуклеиновых кислот, последовательных изменений цитоплазматической мембраны, приводящих к образованию так называемых апоптотических телец, фагоцитируемых макрофагами. Термин «апоптоз» был введен в научную литературу в 1972 году [34]. Блокировка механизмов апоптоза приводит к растормаживанию пролиферативной активности клеток и лежит в основе патогенеза онкологических заболеваний. Дополнительная индукция апоптоза в органах и тканях приводит к их постепенной деградации и развитию соответствующих клинических симптомов

Апоптоз кардиомиоцитов играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности (СН). С проявлениями этого процесса хирурги сталкиваются ежедневно, но не все уделяют должного внимания возможности его предотвращения и сохранения в рабочем состоянии значительного объема тканей сердца. Клинические проявления индукции апоптоза кардиомио-

цитов сводятся к ухудшению сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), нарушениям гемодинамики, нарушениям ритма и проводимости. Все эти осложнения могут определить не только ближайший исход в госпитальном периоде, но и выраженность и даже прогрессирование СН в отдаленные сроки [36]. Своевременно выполненная реваскуляризация миокарда, уменьшающая время ишемии, является одним из эффективных и наглядных примеров предотвращения апоптоза кардиомиоцитов. Самый простой метод, направленный на предотвращение апоптоза — уменьшение времени пережатия аорты и вмешательства на работающем сердце у больных ишемической болезнью сердца. Сложнее обстоит лечение пациентов с сочетанной патологией: с пороками клапанного аппарата и ИБС, а также у больных пожилого возраста, подвергающихся многокомпонентным вмешательствам на открытом сердце. Выполнение реконструктивных операций на клапанах сердца, являясь «золотым стандартом» в лечении клапанной патологии требует большего времени пережатия аорты для тщательной ревизии имеющейся патологии клапанов и прецизионного выполнения многокомпонентных реконструктивных методик.

Ранее предполагалось, что гибель клетки через апоптоз не происходит у терминально дифференцированных клеток, к которым относятся кардиомиоциты и нейроны. Однако у больных с сердечной недостаточностью появились доказательства апоптоза в миокарде [11, 49]. Данные различных исследований подтвердили, что апоптоз происходит в миокарде в ответ на целый ряд патологических воздействий, такие как ишемия-реперфузия [21], ИМ [29], быстрая желудочковая стимуляция [44], механическое перерастяжение [10] и перегрузка давлением [64]. Хотя существующие доказательства апоптоза кардиомиоцитов весьма убедительны, точная роль и его место в патогенезе СН не определены. Olivetti G. et al. [52] выявили, что в состоянии апоптоза находится <0,2% кардиомиоцитов у пациентов с конечной стадией СН. На первый взгляд, количество одномоментно выявленных случаев апоптоза слишком мало, чтобы иметь клиническое значение и влиять на сократительную функцию сердца. Но процесс апоптоза одной клетки длится лишь несколько часов и избыточная гибель 0,2% кардиомиоцитов в сутки в течение месяцев или лет приведет к потере большой части сократительного миокарда. Эти наблюдения и привели исследователей к современной гипотезе о том, что прогрессирование сердечной недостаточности отражает количественные потери жизнеспособного и сократительного миокарда [14]. Гемодинамические нагрузки, приводящие к ремоделированию миокарда, запускают генетическую программу клеточной гибели. В этой ситуации апоптоз выступает в качестве ответа кардиомиоцита на внешние патологические стимулы. Апоптоз вносит существенный вклад в патогенез сердечной недостаточности. Понимание патофизиологии и клинических последствий апоптоза позволяет воздействовать на процессы ремоделирования миокарда, путем изменения рутинно применяемых методик лечения и улучшить исходы у пациентов, оперируемых на сердце [36].

Несмотря на то, что большая часть существующих методов воздействия на процесс апоптоза еще находятся в области экспериментальных исследований, некоторые уже применяются в клинической практике, в том числе и в кардиохирургии. Например, современные методы защиты миокарда позволяют избежать необходимости в применении катехоламинов. В медицинском арсенале появились инотропные некатехоламиновые препараты, применяемые у больных с СН и у больных с синдромом низкого сердечного выброса после операций.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ КАРДИОМИОЦИТОВ

Апоптоз — эволюционно выработанный, физиологический, генетически запрограммированный, энергозатратный механизм гибели клетки, играющий исключительно важную роль в процессах эмбриогенеза, фетогенеза и постнатального развития органов и тканей организма [65]. В переводе с греческого «апоптозис» означает «падающие листья с дерева» или «лепестки с цветка». Механизмы инициации и катализа апотоза отличаются у различных таксономических групп живых организмов, но финальный путь клеточной гибели идентичен у всех видов.

Апоптоз развивается в соответствии с генетической программой и протекает в три стадии: инициации (происходит получение, преобразование и генерация проапоптотического сигнала), индукции («эффекторная» стадия — активация специализированных каспазных каскадов, селективно разрушающих клетку) и деградации (последовательная фрагментация генетического материала, ядра, цитоплазмы и мембраны клетки). В зависимости от природы фактора инициации и способов его преобразования в клетке (трансдукция) в классической патофизиологии различают два основных механизма развития апоптоза: трансмембранный (внешний) и митохондриальный (внутренний или bcl-2-ассоциированный).

Вне зависимости от механизма инициации апоптоза ведущая роль в реализации этого процесса принадлежит особой группе цистеинсодержащих протеаз — каспаз [19]. В клетках млекопитающих насчитывается свыше 14 видов каспаз, постоянно присутствующих в цитозоле в виде неактивных проферментов. Различают три специализированные группы: инициаторные

каспазы (напр., каспаза-2, каспаза-8 и др. — обеспечивают восприятие проапоптотического стимула и его передачу), эффекторые каспазы (напр., каспаза-3, каспаза-7 и др. активируются инициаторными и разрушают клеточные белки) и воспалительные каспазы (напр., каспаза-1, каспаза 13 и др. участвуют в процессе воспаления, дифференцировке клеток) [19, 38]. Каспазы активируются последовательно, по каскадному типу, что позволяет многократно усиливать поступившие сигналы.

Трансмембранный механизм апоптоза инициируется при взаимодействии внешних стимулов (цитокины, гормоны, контактное взаимодействие) со специализированными белками клеточной мембраны, так называемыми «рецепторами смерти» [51, 69]. К таким белкам прежде всего относятся: TNFR, CD95 (Fas, APO-1), TRAIL-R и другие. Взаимодействие стимула и рецептора (напр., TNF-α и TNFR) вызывает конформационные и функциональные изменения мембранного белка, что приводит к активации инициаторной каспазы (каспаза-8) и, как следствие, последующей активации эффекторных каспаз (каспаза-3, каспаза-7) и гибели клетки. Фрагментированная, лишенная связи с гистоном клетка подвергается фагоцитозу, облегчению которого способствует повышенное содержание на мембране клеток, подвергающихся апоптозу, и апоптотических телец фосфатидилсерина, аннексина-1, молекул адгезии клеток.

Митохондриальный механизм апоптоза является основным у человека и других млекопитающих и находится в зависимости от структурно-функциональной целостности генов семейства *Bcl-2*, регулирующих трансмембранный транспорт в митохондриях. Инактивация антиапоптотических генов семейства (*Bcl-2, Bcl-B* и др.) и/или увеличение активности проапоптотических генов (*Bax, Bid* и др.) потенциально приводит к повышению проницаемости мембран митохондрии и выходу соединений — эндогенных индукторов апоптоза, содержащихся в межмембранном пространстве (цитохром С, прокаспазы, апоптозиндуцирующий фактор и др.) [1, 22, 37, 40]. Непосредственными причинными факторами, запускающим митохондриальный механизм апоптоза, могут выступать сигналы, транслируемые с «рецепторов смерти» посредством вторичных мессенджеров, увеличение цитозольной концентрации ионов кальция, активные формы кислорода и т. п. Выход в цитоплазмы эндогенных индукторов апоптоза, как правило, приводит к активации каспазного цикла и дальнейшее развитие событий идентично процессам, происходящим при завершении трансмемтранного механизма апоптоза [37, 41, 50].

Характерные морфологические проявления апоптоза, увеличение концентрации проапоптотических маркеров в крови пациентов возникают не сразу, а в течение 1–2 суток [8]. Это существенно усложняет диагностику этого явления в кардиохирургии, которая до сих пор базируется на гистологических исследованиях. Внедряемые в практику молекулярно-генетические методики имеют ограничения, связанные с невозможностью точно определить тип исследуемой клетки, а также в результате чего повреждена ДНК кардиомиоцита, в результате апоптоза или хирургической манипуляции [39, 48].

МЕТОДЫ СНИЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА В КАРДИОХИРУРГИИ

Запустить апоптоз кардиомиоцитов могут различные состояния и агенты: ишемия-реперфузия, увеличение внутриклеточного содержания кальция, активные формы кислорода, провоспалительные цитокины, перегрузка сердца объемом и/или давлением, повышение концентрации ангиотензина II, катехоламинов, снижение коронарного резерва, повышение содержания проапоптических протеинов и другие факторы.

Остановка сердца при открытых операциях сопровождается ишемией, вслед за которой следует реперфузия. На ранних стадиях реперфузии имеет место депрессия сократительной функции миокарда и отмечается более чем 600% прирост H_2O_2 [61] и других активных форм кислорода, которые, как известно, являются индукторами апоптоза. При этом происходит торможение супероксиддисмутазы, каталазы, глютатионпероксидазы, повышается перикисное окисление липидов [26]. Резкий дефицит в миокарде антиоксидантов является пусковым моментом в развитии апоптоза кардиомиоцитов.

Преобладание апоптозного пути гибели кардиомиоцитов доказано при ишемической и дилатационной кардиомиопатиях [52], инфаркте миокарда [11], атеросклерозе [20], миокардитах [3] отторжении аллографтов [63], а также нарушениях ритма [27]. При этом наибольший вклад вносит процесс ишемии миокарда.

Гибель кардиомиоцитов во время острой стадии ИМ вследствие апоптоза — экспериментально установленный факт. Повышение индекса апоптоза (процент отношения апоптозных клеток к общему количеству клеток) наблюдается уже через 3 часа от начала ИМ и продолжается до 1 месяца [9]. Основное количество кардиомиоцитов, находящихся в состоянии апоптоза, располагается в зоне гипоперфузии между центральной зоной инфаркта и неишемизированным миокардом [11]. Olivetti G. и соавт. [53] выявили, что 12% апоптозных кардиомиоцитов располагается в зоне гипоперфузии и лишь 1% в отдаленной от инфаркта зоне. Апоптоз играет важную роль в ремоделировании жизнеспособного миокарда после инфаркта [2]. Подавление апоптоза с помощью инсулиноподобного фактора роста-1, приводило к уменьшению дилатации

ЛЖ на моделях ИМ у мышей [42]. Благоприятный лечебный эффект вероятно может быть получен при использовании антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, витамин С и Е в кардиоплегических растворах. Проводятся клинические исследования, направленные на выявление роли антиоксидантов в снижении активности процесса апоптоза при ишемических состояниях миокарда [35].

Ишемическое прекондиционирование теоретически считается методом уменьшения повреждения, вызванного ишемией-реперфузией [24]. В результате ишемического прекондиционирования уменьшается количество погибших кардиомиоцитов, если эпизоду критической ишемии предшествовали короткие периоды ишемии и реперфузии. Ишемическое прекондиционирование уменьшает размер инфаркта, уменьшает выраженность постреперфузионных нарушений ритма [25]. До конца механизмы ишемического прекондиционирования не изучены, но есть экспериментальные доказательства повышения содержания регуляторного белка *Bcl-2* при высвобождении свободных радикалов при процессах ишемии и реперфузии [46]. Jenkins и соавт. [28] доказали, что два эпизода 3-минутной ишемии при пережатии аорты приводили к снижению уровней тропонина-Т по сравнению с контрольной группой. Но есть и противоположные работы, в которых выявлено повышение креатинфосфокиназы после ишемического прекондиционирования [56]. Отсутствие контролируемых рандомизированных исследований не позволяет подтвердить клиническую эффективность ишемического прекондиционирования у больных, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам [36].

У больных с пороками клапанного аппарата основными проапоптическими стимулами являются: объемная перегрузка ЛЖ при митральной и аортальной регургитациях, перегрузка давлением при аортальном стенозе, повышение концентрации катехоламинов, снижение коронарного резерва, а также ишемия-реперфузия, вызванная неадекватной кардиоплегией. Результатом является контрактильная дисфункция, нарушения ритма, проводимости и апоптоз кардиомиоцитов.

Хирургические вмешательства на открытом сердце сопровождаются развитием миокардиального станнинга. Субстратом является наличие нефункционирующих кардиомиоцитов, кровоснабжение которых не нарушено. Причиной миокардиального станнинга является ишемическое повреждение, вызванное постперфузионной миокардиальной дисфункцией, несмотря на отсутствие некроза [5]. Миокардиальный станнинг часто развивается после нестабильной стенокардии, ИМ с ранней реперфузией, а также после операций с использованием кардиоплегии. Преходящая послеоперационная левожелудочковая или правожелудочковая дисфункция как следствие станнинга наблюдается после периода пережатия аорты и последующей реперфузии у больных, которым выполняется реваскуляризация миокарда [7]. Пик «оглушения» миокарда наблюдается через 4 часа после реперфузии, а полное восстановление происходит в течение 2 суток. Повторные эпизоды станнинга могут быть нераспознаны при наличии исходной хронической ЛЖ дисфункции [6, 62].

Послеоперационный миокардиальный станнинг является формой ишемии-реперфузии и сопровождается апоптозом. Основным индуктором апоптоза выступает увеличение внутриклеточной концентрации кальция [21]. Открытые операции на сердце, являются лучшей моделью миокардиального станнинга. Время и продолжительность пережатия аорты, степень редукции коронарного кровотока, до интра- и послеоперационная оценка функции ЛЖ, а также другие клинические показатели, связанные со станнингом, могут быть зарегистрированы и оценены [36].

Станнинг необходимо отличать от хронического гибернирующего миокарда. В обоих ситуациях возникает обратимая миокардиальная дисфункция. Различие заключается в коронарном резерве. При развитии станнинга коронарный резерв не изменен или незначительно снижен, а при гибернации существенно снижен. Хронический гибернирующий миокард может сопровождаться дедифференциацией кардиомиоцитов, связанной с экспрессией фетальной ДНК. В клинических условиях дифференциальная диагностика этих состояний зачастую требует применения позитронно-эмиссионной томографии [5]. Хронический гибернирующий миокард является характеристикой состояния миокарда, который нефункционирует, но является жизнеспособным и который способен функционировать после реваскуляризации [66]. Хотя активация апоптоза была выявлена при хронической гибернации миокарда, не найдено морфологических доказательств увеличения индекса апоптоза при этом состоянии [18].

Миокардиты различной этиологии также приводят к развитию апоптоза кардиомиоцитов [3]. Провоспалительные цитокины и фактор некроза опухоли (TNF-α и IL-1) обладают отрицательным инотропным эффектом и вызывают апоптоз кардиомиоцитов [39].

Пороки клапанного аппарата, приводящие к гипертрофии и дилатации камер сердца, сопровожаются апоптозом и некрозом кардиомиоцитов [64]. Объемная перегрузка у больных с аортальной или митральной регургитацией приводит к повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ и изометрическому растяжению кардиомиоцитов. Cheng и соавторы обна-

ружили увеличение апоптоза в 21 раз по сравнению с нормой при перерастяжении папиллярной мышцы [10]. Гипертрофия миокарда приводит к апоптозу независимо от этиологии [43]. Именно апоптоз кардиомиоцитов является детерминантой перехода от компенсаторной гипертрофии к сердечной недостаточности.

При ХСН апоптоз кардиомиоцитов подтвержден в клинических исследованиях [49]. При этом, количество апоптотических клеток при СН существенно ниже по сравнению с острой ишемией миокарда, что затрудняет проведение клинических исследований при этой патологии. Апоптоз вносит существенный вклад в прогрессирование ЛЖ дисфункции, приводя к продолжающейся гибели кардиомиоцитов. Гипертрофия и дилатация ЛЖ, повышенная активность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин альдостероновой системы, являются ответственными за ремоделирование миокарда, запускают апоптоз кардиомиоцитов и прогрессирование СН [15, 30].

Повышение активности симпатической нервной системы является основным маркером ХСН и сопровождается прямыми токсическими и проапоптическими воздействиями на кардиомиоциты [15]. В двух исследованиях доказано, что прямые токсические и проапоптические влияния норадреналина блокируются антагонистами β-адренорецепторов и не блокируются антагонистами α-адренорецепторов [15, 58]. Антиапоптотические эффекты β-адреноблокаторов на норадреналин-индуцированный апоптоз продемонстрирвоаны для атенолола и карведилола. Последний оказался более эффективным из-за дополнительного антиоксидантного действия и ингибирования высвобождения митохондриального цитохрома С.

На сегодняшний день β-адреноблокаторы являются базовыми препаратами лечения больных с СН. В рандомизированных исследованиях доказано, что постепенное повышение дозы пероральных β-адреноблокаторов значительно снижает летальность и количество повторных госпитализаций у больных с ЛЖ дисфункцией [54, 67]. Следует избегать высоких доз инотропных препаратов у больных после кардиогенного шока, с острым ИМ или синдромом низкого сердечного выброса, связанным с длительным ИК. В таких случаях некатехоламиновые инотропные препараты, такие как ингибиторы фосфодиэстеразы предпочтительны [36].

Состояния, сопровождающиеся развитием синдрома низкого сердечного выброса характеризуются повышением сывороточных и тканевых концентраций ангиотензина II вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [32]. Ангиотензин II увеличивает постнагрузку миокарда, вызывает ремоделирование ЛЖ, провоцирует некроз и апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток. Вызывает пролиферацию фибробластов и избыточное накопление коллагена в стенке ЛЖ, что является основой развития диастолической дисфункции [30].

Блокаторы кальциевых каналов снижают прямую токсичность катехоламинов путем уменьшения содержания внутриклеточного кальция [45]. Но исследований, в которых доказано снижение апоптоза при их применении, не проведено. С клинической точки зрения доказательная база применения кальциевых блокаторов недостаточна для рекомендации их применения у больных с СН [55]. Блокаторы кальциевых каналов не влияют на процессы структурного ремоделирования миокарда и не снижают летальность и частоту госпитализаций при их применении [12].

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Ремоделирование миокарда является основным морфологическим признаком процесса прогрессирования сердечной недостаточности. Этот процесс включает в себя структурно-функциональные изменения миокарда, такие как гипертрофия кардиомиоцитов и апоптоз, изменения фенотипа клеток с повторным перезапуском фетальной генетической программы кардиомиоцитов, нарушениями в количественном и качественном составе внеклеточного матрикса. Повышенная активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем вносит значительный вклад в прогрессирование миокардиальной дисфункции путем прямого воздействия на кардиомиоциты, вызывая ремоделирование миокарда. Эффективность медикаментозных препаратов является прямым подтверждением этому.

Существующие научные данные говорят о том, что апоптоз является характерной чертой процесса прогрессирования СН, и играет важную роль при ишемических, воспалительных, дилатационных и гипертрофических состояниях миокарда. Программированная клеточная гибель является управляемым процессом и стимулируется различными воздействиями и состояниями. В таблице 1 представлены возможные способы воздействия на апоптоз, имеющие доказательную базу для клинического применения и находящиеся на этапе исследования и не внедренные в клиническую практику [36].

Ишемия миокарда, перегрузка сердца объемом и давлением, а также клинические состояния, при которых применяются высокие дозы катехоламинов, являются значимыми стимулами апоптоза, имеющими непосредственное отношение к хирургическим вмешательствам. Для снижения активности апоптотических процессов в миокарде в клиническую практику постепенно вводятся различные технические приемы и фармакологические методы. Пластика или протезирование клапана сердца до ухудшения функции ЛЖ,

Таблица 1

Возможные способы воздействия на апоптоз

Клинические	Экспериментальные
Пластика/протезирование клапана [10, 43, 64]	Ингибиторы каспазы [68]
Реваскуляризация миокарда [9, 53]	Кардиотропонин – 1 [60]
Уменьшение времени ишемии [9, 53]	Антиоксиданты [17]
Снижение постнагрузки [10, 64]	Ишемическое прекондиционирование [35]
Применение β-адреноблокаторов [58], (Rossig L., 2000;)	Повышение содержания инсулинового фактора роста -1 [42]
Уменьшение использования катехоламинов [14, 15]	Ингибирование апоптозных протеинов [16]
Применение ингибиторов фосфодиэстеразы [15]	Ингибиторы натрий-водородной помпы (Humphreys R., 1999)
Применение ингибиторов АПФ [30]	Ингибиторы поли-АДФ-рибоза-синтетазы [68]
Применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов [30], (Leri A., 1998)	Ингибиторы фактора-α некроза опухоли [23]

своевременная реваскуляризация миокарда, широкое использование препаратов, снижающих постнагрузку сердца, ранняя постановка внутриаортального баллонного контрпульсатора для исключения использования катехоламинов, у больных с нарушением насосной функции ЛЖ, укорочение периода ишемии миокарда при пережатии аорты являются основными антиапоптическими методами [36].

Понимание механизмов апоптоза помогает идентифицировать цель лечебных воздействий, изменять и разрабатывать подходы в клинических ситуациях. Операции на открытом сердце и использование ИК сопровождаются повышением индексов апоптоза. На сегодняшний день только эффективное выполнение всего комплекса мероприятий защиты миокарда позволяет этого избежать. Большинство кардиохирургических операций требуют применения ИК и поэтому предотвращение и ослабление проапоптотических воздействий ИК остается главной целью кардиохирургии и кардиореаниматологии. В крови обнаруживаются повышенные сывороточные уровни сигнальных белков (Fas и Fas-лиганды) при контакте клеток крови с магистралями аппарата ИК, что опосредованно приводит к активации «рецепторов смерти» [33].

Существуют доказательства роли постперфузионного синдрома в активации апоптоза кардиомиоцитов. Так, церебральные нарушения и почечная недостаточность могут быть вторичными проявлениями апоптозного повреждения в этих органах [4, 47]. Существующие возможности воздействия сводятся к уменьшению времени ИК и добавлению в контур аппарата антиапоптических препаратов. В будущем это может существенно изменить принципы защиты миокарда.

Применение катехоламинов вызывает апоптоз кардиомиоцитов и имеет прямой токсический эффект на сердце [15]. У больных с синдромом низкого сердечного выброса после открытой операции, периоперационном повреждении кардиомиоцитов или других состояниях, связанных с увеличением эндогенных и экзогенных катехоламинов, целесообразно применять такие инотропные препараты как милринон или амринон. Опытные хирурги считают целесообразным либеральное использование внутриаортальной баллонной контрпульсации или насосов механической поддержки ЛЖ [59]. Поздняя установка таких устройств после даже краткосрочного периода применения применения высоких доз катехоламинов неэффективна в связи с запущенными процессами апоптоза и необратимостью восстановления «сожженного резерва» миокарда [59].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гордеева А. В., Лабас Ю. А., Звягильская Р. А.* Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция // Биохимия. — 2004. — Т. 69, Вып. 10. — С. 1301–1313.
2. *Abbate A., Biondi-Zoccai G., Baldi F.* Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling // J. Cell Physiol. — 2002. — Vol. 193. — P. 145–153.
3. *Bachmaier K., Pummerer C., Kozieradzki I.*, et al. Low molecular-weight tumor necrosis factor receptor p55 controls induction of autoimmune heart disease // Circulation 1997. — Vol. 95. — P. 655–661.
4. *Baumgartner W. A., Walinsky P. L., Salazar J. D.*, et al. Assessing the impact of cerebral injury after cardiac surgery: will determining the mechanism reduce this injury? // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 67. — P. 1871–1874.
5. *Bolli R.* Basic and clinical aspects of myocardial stunning // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1998. — Vol. 40. — P. 477–516.
6. *Bolli R.* Myocardial 'stunning' in man // Circulation — 1992. — Vol. 86. — P. 1671–1691.
7. *Breisblatt W. M., Stein K. L., Wolfe C. J.*, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery // J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — Vol. 15. — P. 1261–1269.
8. *Brunet C. L., Gunby R. H., Benson R. S.*, et al. Commitment to cell death measured by loss of clonogenicity is sepa-

rable from the appearance of apoptotic markers // Cell Death Differ. — 1998. — Vol. 5. — P. 107–115.
9. *Cheng W., Kajstura J., Nitahara J. A.*, et al. Programmed myocyte cell death affects the viable myocardium after infarction in rats // Exp. Cell Res. — 1996. — Vol. 226. — P. 316–327.
10. *Cheng W., Li B., Kajstura J., Li P., Wolin M. S.* et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death // J. Clin. Invest. — 1995. Vol. 96. — P. 2247–2259.
11. *Ching-Chieh Su, Jia-Ying Yang, Hsin-Ban Leu, Yumay Chen, Ping H. Wang.* Mitochondrial Akt-regulated mitochondrial apoptosis signaling in cardiac muscle cells // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2012. — Vol. 302, № 3. — P. 716–723.
12. *Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N.* Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling // Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 569–582.
13. *Cohn J. N., Tam W., Anand I. S.* et al. Isosorbide dinitrate and hydralazine in a fixed-dose combination produces further regression of left-ventricular remodeling in a well-treated black population with heart failure: Results from A-HeFT // J. Card. Failure — 2007. — Vol. 13. — P. 331–339.
14. *Colucci W. S.* Apoptosis in the heart // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335 — P. 1224–1226.
15. *Communal C., Singh K., Pimentel D. R., Colucci W. S.* Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway // Circulation — 1998. Vol. 98. — P. 1329–1334.
16. *Deveraux Q., Leo E., Stennicke H.,* et al. Cleavage of human inhibitor of apoptosis protein XIAP results in fragments with distinct specificities for caspases // The EMBO Journal. — 1999. — Vol. 18. — P. 5242–5251.
17. *Dhalla N. S., Elmoselhi A. B., Hata T., Makino N.* Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury // Cardiovasc Res. — 2000. — Vol. 47, № 3. — P. 446–456.
18. *Dispersyn G. D., Borgers M., Flameng W.* Apoptosis in chronic hibernating myocardium: sleeping to death? // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 45. — P. 696–703.
19. *Earnshaw W. C., Martins L. M., Kaufmann S. H.* Mammalian caspases: structure, activation, substrates and function during apoptosis // Annual Review of Biochemistry. — 1999. — Vol. 68. — P. 383–424.
20. *Geng Y. J., Libby P.* Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 betaconverting enzyme // Am. J. Pathol. — 1995. — Vol. 147. — P. 251–266.
21. *Gottlieb R. A., Burleson K. O., Kloner R. A.* et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 94. — P. 1621–1628.
22. *Green D. R., Reed J. C.* Mitochondria and apoptosis // Science — 1998. Vol. 281. — P. 1309–1312.
23. *Haunstetter A., Izumo S.* Toward antiapoptosis as a new treatment modality // Circulation Res. — 2000. — Vol. 86. — P. 371–376.
24. *Hausenloy D. J., Boston-Griffiths E., Yellon D. M.* Cardioprotection during cardiac surgery // Cardiovasc. Res. — 2012. — Mar. 22.
25. *Hausenloy D. J., Candilio L., Laing C.* et al. Effect of remote ischemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ERICCA): rationale and study design of a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial // Clin. Res. Cardiol. — 2011. — Des. 21.
26. *Hill M. F., Singal P. K.* Antioxidant and oxidative stress changes failure subsequent to myocardial infarction in rats // Am. J. Pathol. — 1996. — Vol. 148, № 1. — P. 291–300.
27. *James T. N.* Combinatorial roles of the human intertruncal plexus in mediating both afferent and efferent autonomic neural traffic and in producing a cardiogenic hypertensive chemoreflex // Progr. Cardiovasc. Dis. — 2004. — Vol. 46. — P. 539–572.
28. *Jenkins D. P., Pugsley W. B., Alkhulaifi A. M.* et al. Ischaemic preconditioning reduces troponin T release in patients undergoing coronary artery bypass surgery // Heart — 1997. — Vol. 77. — P. 31–48.
29. *Kajstura J., Cheng W., Reiss K.* et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell death are independent contributing variables of infarct size in rats // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74. — P. 86.
30. *Kajstura J., Cigola E., Malhotra A.* et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro // J. Mol. Cell Cardiol. — 1997. — Vol. 29. — P. 859–870.
31. *Katz A. M.* Maladaptive growth in the failing heart: the cardiomyopathy of overload // Cardiovasc. Drugs and Therapy — 2002. — Vol. 16, № 3. — P. 245–249.
32. *Katz A. M.* Molecular and cellular basis of myocardial contractility // Essen. Cardiol. — 2006. — Vol. 2. — P. 21–35.
33. *Kawahito K., Misawa Y., Fuse K.* Transient rise in serum soluble Fas (APO-1/CD95) in patients undergoing cardiac surgery // Artif. Organs — 2000. — Vol. 24. — P. 628–631.
34. *Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R.* Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics // Br. J. Cancer — 1972. — Vol. 26. — P. 239–257.
35. *Khoynezhad A., Jalali Z., Tortolani A. A.* Synopsis of research in cardiac apoptosis and its application to congestive heart failure // Tex. Heart Inst. J. — 2007. — Vol. 34, № 3. — P. 352–359.
36. *Khoynezhad A., Ziba J., Anthony J. T.* Apoptosis: pathophysiology and therapeutic implications for the cardiac sur-

geon // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 78. — P.1109–1118.
37. *Koglin J., Granville D. J., Glysing-Jensen T.*, et al. Attenuated acute cardiac rejection in NOS2 /. recipients correlates with reduced apoptosis // Circulation — 1999. — Vol. 99. — P. 836–842.
38. *Kohler C., Orrenius S., Zhivotovsky B.* Evaluation of caspase activity in apoptotic cells // J. Immun. Met. — 2002. — Vol. 265. — P. 97–110.
39. *Krown K. A., Page M. T., Nguyen C.* et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 2854–2865.
40. *Kubota T., McTiernan C. F., Frye C. S.* et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha // Circ. Res. — 1997. — Vol. 81. — P. 627–635.
41. *Li P., Nijhawan D., Budihardjo I.* et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade // Cell — 1997. — Vol. 91. — P. 479–489.
42. *Li Q., Li B., Wang X.* et al. Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 1991–1999.
43. *Li Z., Bing O. H., Long X., Robinson K. G., Lakatta E. G.* Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272. — P. 2313–2319.
44. *Liu Y., Cigola E., Cheng W.* et al. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs // Lab. Invest. — 1995. — Vol. 73. — P. 771–787.
45. *Mann D. L., Kent R. L., Parsons B., Cooper G. T.* Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte // Circulation — 1992. — Vol. 85. — P. 790–804.
46. *Maulik N., Engelman R. M., Rousou J. A.* et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by upregulating anti-death gene Bcl-2 // Circulation — 1999. — Vol. 100. — Suppl. 2. — P. 369–375.
47. *Meldrum D. R., Donnahoo K. K.* Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome // J. Surg. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 185–199.
48. *Nam-Ho Kim, Peter M. Kang.* Apoptosis in Cardiovascular Diseases: Mechanism and Clinical Implications // Korean Circ. J. — 2010. — Vol. 40, № 7. — P. 299.
49. *Narula J., Haider N., Arbustini E., Chandrashekhar Y.* Mechanisms of disease: apoptosis in heart failure--seeing hope in death // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2006. — Vol. 3, № 12. — P. 681–688.
50. *Narula J., Pandey P., Arbustini E.*, et al. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1999. — Vol. 96. — P. 8144–8149.
51. *Nicholson D. W., Thornberry N. A.* Caspases: killer proteases // Trends Biochem. Sci. — 1997. — Vol. 22. — P. 299–306.
52. *Olivetti G., Abbi R., Quaini F.* et al. Apoptosis in the failing human heart // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 336. — P. 1131–1141.
53. *Olivetti G., Quaini F., Sala R.*, et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart // J. Mol. Cell Cardiol. — 1996. — Vol. 28. — P. 2005–2016.
54. *Packer M., Andrew J., Michael B.* et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1651–1658.
55. *Packer M., O'Connor C. M., Ghali J. K.*, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — Vol. 1107–1114.
56. *Perrault L. P., Menasche P.*, Bel A. et al. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1996. — Vol. 112. — P. 1378–1386.
57. *Przyklenk K., Kloner R. A.* Ischemic preconditioning: exploring the paradox // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1998. — Vol. 40. — P. 517–547.
58. *Romeo F., Li D., Shi M., Mehta J. L.* Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 45. — P. 788–794.
59. *Rose E. A., Gelijns A. C., Moskowitz A. J.* et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1435–1443.
60. *Sheng Z., Knowlton K., Chen J.* et al. Cardiotrophin 1 (CT-1) inhibition of cardiac myocyte apoptosis via a mitogen-activated protein kinase-dependent pathway // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 5783–5791.
61. *Siezak J., Tribuiova N., Pristacova J.* et al. Hydrogen peroxide changes in ischemic and reperfused heart. Cytochemistry and biochemical and X-ray micro analysis // Am. J. Pathol. — 1995. — Vol. 147, № 3. — P. 772–781.
62. *Stein A. B., Tang X. L., Guo Y.* et al. Delayed adaptation of the heart to stress: late preconditioning // Stroke. — 2004. — Vol. 35, № 11. — Suppl. 1. — P. 2676–2679.
63. *Szabolcs M., Michler R. E., Yang X.* et al. Apoptosis of cardiac myocytes during cardiac allograft rejection. Relation to induction of nitric oxide synthase // Circulation — 1996. — Vol. 94. — P. 1665–1673.

64. *Teiger E., Dam T-V., Richard L.* et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P. 2891–2897.
65. *Thompson C. B.* Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease // Science — 1995. — Vol. 267. — P. 1456–1462.
66. *Wijns W., Vatner S. F., Camici P. G.* Hibernating myocardium // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 173–181.
67. *Willenheimer R., Erdmann E.* Beta-blockade across the cardiovascular continuum: when and where to use? // Eur. Heart J. Suppl. — 2009. — Vol.11. — Suppl. A. — P. 1–2.
68. *Yaoita H., Ogawa K., Maehara K., Maruyama Y.* Apoptosis in relevant clinical situations: contribution of apoptosis in myocardial infarction // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 45, № 3. — P. 630–641.
69. *Zheng L., Fisher G., Miller R. E.* et al. Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor // Nature — 1995. — Vol. 377. — P. 348–351.

THE ROLE OF APOPTOSIS IN HEART FAILURE DEVELOPMENT: CONTEMPORARY METHODS OF CORRECTION IN CARDIOSURGERY

Naumov A. B., Trashkov A. P., Yalovets A. A., Kolesnichenko A. V., Suvorov V. V., Khubulava G. G., Vasiliev A. G., Andreev V. V., Tsygan N. V., Marchenko S. P

◆ **Resume.** Pathogenetic role of apoptosis in the development of heart failure is discussed. Apoptosis is shown to play a substantial role in progressing myocardial dysfunction. The role of apoptosis is assessed in ischemic, inflammatory, dilatational and hyperthrophic states of myocardium. Programmed cell death is a controllable process stimulated by various factors and states. Conventional methods influencing apoptosis are revealed as well as those still under study and not yet introduced into clinical practice. The paper is focuses at the fact catecholamines have been shown to trigger cardiomyocytes apoptosis as well as produce a direct toxic effect upon the heart. Recommendations for practicing physicians as well as experimentalists are given regarding the search for methods to decrease the activity of apoptosis in cardiosurgery.

◆ **Key words:** apoptosis; heart failure; cardiomyocytes; cardiosurgery.

◆ Информация об авторах

Наумов Алексей Борисович — к. м. н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России, заведующий отделением анестезиологии и реанимации первой клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: naumov99@gmail.com

Naumov Aleksei Borisovich — MD, PhD, Assoc. Prof. Dept. Cardiovascular Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com

Трашков Александр Петрович — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Trashkov Aleksandr Petrovich — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Med. Sci., Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Яловец Алексей Александрович — к. м. н., старший преподаватель кафедры военно-морской и госпитальной терапии. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России. Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Загородный пр., д. 47. E-mail: ayalov@yandex.ru.

Yalovets Aleksei Aleksandrovich — MD, PhD, Assoc. Prof. Dept. Marine and Hospital Therapy. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry 47, Zagorodni pr., St. Petersburg, 191013, Russia. E-mail: ayalov@yandex.ru.

Колесниченко Андрей Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО России. 191013, гор. Санкт-Петербург, Загородный пр. д. 47., 1. E-mail: naumov99@gmail.com.

Kolesnichenko Andrei Vladimirovich — MD, Anestesiologist Dept. Anestesiology and Resuscitation of Surgical clinic named after P. A. Kupriyanov. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 47, Zagorodni pr., St. Petersburg, 191013, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com

Суворов Виталий Владимирович — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: naumov99@gmail.com.

Suvorov Vitalyi Vladimirovich — MD, Assistant Prof. Dept. Cardiovascular Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: naumov99@gmail.com.

Хубулава Геннадий Григорьевич — член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, главный кардиохирург Северо-Западного Федерального Округа, Лауреат Государственной премии, заведующий первой кафедрой и клиникой хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО СПбГПМА. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России. ГБОУ ВПО СПбГПМА. 191013, гор. Санкт-Петербург, Загородный пр. д.47., 1 кафедра и клиника хирургии (усовершенствования врачей). E-mail: naumov99@gmail.com.

Андреев Вадим Владимирович — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Цыган Николай Васильевич — к. м. н., преподаватель кафедры нервных болезней. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации. 194044, Санкт-Петербург, Лесной пр., д. 2.
E-mail: 77tn77@gmail.com

Марченко Сергей Павлович — д. м. н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России, доцент кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

Васильев Андрей Глебович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: avas7@mail.ru.

Khubulava Gennadyi Grigorievich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of Cardiovascular Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare.
2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100,Russia
E-mail: naumov99@gmail.com

Andreev Vadim Vladimirovich — MD, Assistant Prof. Dept. of Anestesiology and Resuscitation. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Tsygan Nikolai Vasilievich — MD, PhD, Assistant Prof Dept. Of Neuropathology. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry. 2, Lesnoi pr., St. Petersburg, 194044, Russia.
E-mail: 77tn77@gmail.com

Marchenko Sergei Pavlovich — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Dept. of Cardiovascular Surgery. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: sergeimarchenkospb@gmail.com

Vasiliev Andrei Glebovich — MD. PhD, Dr. Med. Sci., Full Professor, Head, Dept. of Pathophysiology, Immunopathology and Informational Medicine, Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: avas7@mail.ru.

© Г. Ф. Железникова[1], Н. В. Скрипченко[1,2], Г. П. Иванова[1,2], С. И. Богачкина[3]

[1] ФГУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России

[2] Кафедра инфекционных болезней у детей ФПК и ПП, ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России

[3] Роспотребнадзор по г. Санкт-Петербург

Резюме. В обзорной статье описаны современные литературные сведения о патогенезе иксодового клещевого боррелиоза. Представлены научные направления исследований по проблеме боррелиозной инфекции в НИИ детских инфекций. Определена гетерогенность иммунного ответа при иксодовом клещевом боррелиозе у детей. Доказано практическое значение изучения иммунопатогенеза боррелиоза для прогнозирования характера течения и совершенствования лечения.

Ключевые слова: клещевые инфекции; иксодовые клещевые боррелиозы; болезнь Лайма; иммунный ответ; цитокины.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА У ДЕТЕЙ

В последние годы в развитии полиорганной патологии огромную роль придают инфекциям, передаваемым иксодовыми клещами при покусе человека [14]. Особое место среди клещевых инфекций, таких как клещевой энцефалит, гранулоцитарный анаплазмоз, моноцитарный эрлихиоз, клещевой риккетсиоз, бабезиоз, занимает иксодовый клещевой боррелиоз, представляющий собой группу заболеваний, вызываемых спирохетами рода боррелий вида *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — это наиболее распространенная в России трансмиссивная природно-очаговая инфекция [11, 12]. По данным НИИДИ (период 2006–2009 гг.) в структуре нейроинфекций у детей до 20 % занимают клещевые инфекции, а среди последних — до 12 % составляет клещевой энцефалит, до 9 % — микст-инфекция и до 79 % — иксодовый клещевой боррелиоз.

О социальной значимости этой инфекции свидетельствует выход в свет постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.09.2009 № 57 «Об усилении надзора за клещевым боррелиозом (болезнь Лайма) и мерах по его профилактике». Имеет место повсеместно непрерывный рост ИКБ. Так, в 2009 году в Санкт-Петербурге заболеваемость клещевым боррелиозом выросла на 55 % (10,6 на 100 тыс. населения) и превысила средние показатели по РФ (РФ — 6,82 на 100 тыс. населения). Зарегистрировано 487 случаев клещевого боррелиоза, в том числе 70 среди детей до 14 лет (2008 год — 314 случаев, в том числе 31 среди детей до 14 лет) [13].

Возбудителем ИКБ является спирохета, относящаяся к роду *Borrelia*, насчитывающего более 20 геновидов. Из них 4 геновида — *B. burgdorferi, B. afzelii, B. garinii, B.miyamatoi* — являются возбудителями ИКБ. В России, в отличие от Северной Америки, где впервые (г. Лайм) было описано это заболевание (Lime disease) и выделен возбудитель — *B. burgdorferi* (названный по имени первооткрывателя), циркулируют другие геновиды — *B. afzelii* и *B. garinii*. *B. miyamatoi* — малоизученный геновид, относящийся к группе возвратных лихорадок, с которым связывают развитие безэритемных форм боррелиоза.

Боррелии переносятся клещами из рода *Ixodes* и попадают в организм через кожу со слюной клеща. Инвазию боррелий облегчает иммуносупрессивное действие слюны клеща, ее способность связывать иммуноглобулины (Ig), гистамин, компоненты комплемента, интерфероны (IFN), ингибировать функциональную активность макрофагов, естественных киллеров (ЕК), пролиферацию Т-лимфоцитов и их способность к синтезу интерлейкина-2 (IL-2) [29, 36]. Слюна переносчика облегчает размножение боррелий в месте укуса и способствует первичному накоплению их в базальном и сосочковом слоях эпидермиса [12]. Размножаясь, боррелии сами начинают активно подавлять механизмы защиты хозяина, оказывая цитопатическое действие на лимфоциты [18]. Выраженность цитопатического эффекта

УДК: 616.98:579.834.1]-053.2

зависит как от вирулентности спирохеты, так и от чувствительности лимфоцитов, связанной с генотипом хозяина. Воспалительная реакция со стороны иммунокомпетентных клеток кожи проявляется наиболее патогномоничным для ИКБ симптомом — мигрирующей эритемой (МЭ), которая развивается спустя 1–30 суток после укуса клеща. Примерно в 20 % случаев боррелии попадают в кровь без изменений в месте укуса, вызывая безэритемную форму ИКБ. При обеих формах ИКБ показана ранняя диссеминация возбудителя с обнаружением ДНК боррелий в крови или моче уже в первые дни заболевания [1]. Тропизм боррелий к ЦНС, миокарду, суставам обусловливает поражение этих органов с развитием хронических форм заболевания. Длительную персистенцию боррелий связывают с их размножением в фибробластах, клетках эндотелия сосудов в условиях неэффективного иммунного ответа [11, 12].

Механизмы иммунного ответа при ИКБ изучены недостаточно. Антигены боррелий, включая липопротеины, флагеллин и ДНК являются лигандами для Toll-подобных рецепторов на клетках врожденного иммунитета, и их связывание вызывает мощную стимуляцию клеток хозяина, таких, как нейтрофилы, мононуклеарные клетки и резидентные клетки тканей [33]. Основным механизмом защиты считают фагоцитоз боррелий макрофагами и нейтрофилами. При этом важная роль антител класса IgG состоит в опсонизации бактерий с участием классического пути активации комплемента [27, 28]. Сами боррелии также могут вызывать активацию комплемента по классическому или альтернативному пути, но в отсутствие антител это не приводит к эффективному уничтожению возбудителя. Гибель боррелий *in vitro* значительно ускоряется при их предварительной опсонизации антителами к наружным поверхностным протеинам (Osp) возбудителя [27]. Поверхностные антигены боррелий активируют не только макрофаги, но и нейтрофилы к высвобождению лизосомальных гранул и продукции супероксида, усиливая тем самым фагоцитоз в локусе воспаления [28].

Сведения об относительной роли клеточного или гуморального (Th1- или Th2-подобного) иммунного ответа в разрешении ИКБ противоречивы. У больных ИКБ в ранней и поздней стадиях обнаруживают клеточный иммунный ответ к антигенам боррелий, который не коррелирует с наличием специфических IgM или IgG-антител к Osp [21]. Как правило, в стадии МЭ специфические Т-клетки, реагирующие пролиферацией на антигены боррелий, появляются раньше, чем измеримые уровни противоборрелиозных антител [15]. Кроме комплементсвязывающих антител к поверхностным белкам возбудителя, гуморальный иммунный ответ включает синтез целого спектра бактерицидных антител, не связывающих комплемент. Роль бактерицидных антител к боррелиям в настоящее время активно изучается [23]. Подтверждена роль клеточного иммунитета в патогенезе поздних проявлений ИКБ. Однако в экспериментальной модели боррелиоза показано, что такие осложнения, как артрит или кардит, вызываются самим возбудителем, развиваясь и в отсутствие Т- и В-лимфоцитов, что показано в экспериментальной модели ИКБ на мышах с тяжелым комбинированным иммунодефицитом [28].

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекают цитокины — иммунорегуляторные пептиды, секретируемые клетками иммунной системы и координирующие механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, направленные на элиминацию возбудителя [10]. Складывается представление о ведущей роли ответа системы цитокинов в иммунопатогенезе инфекции. Ряд наблюдений свидетельствует об интенсивной локальной и системной продукции цитокинов и хемокинов (хемоаттрактантных цитокинов) при внедрении в организм боррелий. В очаге размножения боррелий макрофаги, кератиноциты, эндотелиоциты секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, IL-8, фактор некроза опухолей /TNF-α/, IL-6), которые, активируя местные механизмы защиты от боррелий, одновременно повышают проницаемость стенки сосудов, способствуя тем самым распространению возбудителя [15]. В острой фазе ИКБ у пациентов с МЭ доминирует продукция провоспалительных цитокинов IFN-γ и, в меньшей степени, TNF-α, тогда как из антивоспалительных цитокинов обнаруживается только IL-13 (цитокин Th2) [20].

В сыворотке крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с боррелиозным менингитом уровни цитокинов IL-18 (индуктор IFN-γ), IL-1β и растворимого рецептора IL-1β значительно повышены в сравнении с контролем, что указывает на включение этих медиаторов в патогенез нейроборрелиоза [31]. В раннем периоде боррелиозного менингорадикулита в ЦСЖ пациентов обнаружены высокие концентрации IL-6, IL-8 и IL-10, большие количества В-клеток и плазматических клеток, синтезирующих, в основном, неспецифические Ig. Доля

В-клеток в ЦСЖ увеличивается в течение нескольких месяцев, в корреляции с усилением интратекального синтеза антиборрелиозных антител [17]. В сыворотке и ЦСЖ пациентов с боррелиозным менингитом обнаружены повышенные концентрации IFN-γ, IL-6, IL-2 и IL-15, которые после 4-недельного курса антибиотикотерапии значительно снижались, не достигая, однако, базального уровня. Возможно, остаточный ответ цитокинов связан с выживанием части боррелий в тканях ЦНС [30]. Серия работ посвящена выяснению роли хемокинов, контролирующих миграцию иммунных клеток в очаги воспаления, в патогенезе ИКБ. У больных с острым нейроборрелиозом концентрации хемокинов CXCL10 и CXCL11 в ЦСЖ были значительно выше, чем в сыворотке крови, так же, как доля CD4+Т-клеток, экспрессирующих рецепторы хемокинов — CXCR3 и CCR5. По-видимому, эти хемокины создают градиент между ЦСЖ и кровью, способствуя накоплению CD4+ Т-клеток памяти в ЦСЖ пациентов с нейроборрелиозом [24]. Особое значение имеет хемокин — аттрактант В-лимфоцитов (CXCL13). Экстремальный рост этого хемокина в ЦСЖ пациентов с острым нейроборрелиозом, но не бактериальным менингитом, рассеянным склерозом и другими невоспалительными заболеваниями ЦНС позволяет использовать этот показатель как дополнительный диагностический маркер нейроборрелиоза [32, 25].

Способность боррелий к длительной персистенции и наличие перекрестных антигенов с клетками хозяина ставят вопрос о роли аутоиммунитета в патогенезе ИКБ. Такие проявления позднего периода ИКБ, как артриты, кардиты, васкулиты, хронический атрофический дерматит, имеют сходство с ревматической патологией [15]. Обнаружена структурная гомология доминирующего Т-клеточного эпитопа OspA боррелий с молекулой адгезии LFA-1, что считают одним из факторов патогенеза хронического Лайм-артрита, устойчивого к терапии антибиотиками [35]. Наряду с системной продукцией антиборрелиозных антител, в ЦСЖ пациентов с нейроборрелиозом обнаружены антитела, специфичные к миелину ЦНС человека и не реагирующие на антигены боррелий. Иными словами, при ИКБ иммунный ответ против возбудителя и аутоантигенов может происходить параллельно и не быть связанным с «молекулярной мимикрией» [22].

Изучая клоны Т-клеток из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных хроническим нейроборрелиозом, авторы обнаружили, что эти клетки распознают не только разнообразные пептиды боррелий, но и многие аутопротеины, в том числе основной белок миелина, кардиолипин, галактоцеребролизин [26]. Это свидетельствует о нарушении специфичности Т-клеточного распознавания в условиях длительной антигенной стимуляции. Вероятно, развитие хронического ИКБ, в том числе нейроборрелиоза, свидетельствует о неполной элиминации возбудителя в остром периоде болезни, которая может быть обусловлена недостаточной эффективностью развивающегося первичного иммунного ответа.

Профессором Железниковой Г. Ф. в 2003 г. была сформулирована концепция четырех уровней иммунного ответа при острых инфекциях [5]. Иммунный ответ (ИО) при острых инфекциях неодинаков и развивается по 4 уровням, в обратном соотношении с исходным уровнем устойчивости к возбудителю [5, 7, 37]. Предложена гипотеза о саморегуляции ИО на основе баланса априорно имеющихся в организме врожденных и приобретенных факторов клеточного и гуморального иммунитета, направленной на селективную активацию недостающего механизма протекции (рис. 1) [7].

В зависимости от исходного состояния альтернативных ростков иммунитета в острую фазу инфекции формируется 4 уровня (варианта) ИО с различным соотношением Th1- и Th2-ответов (табл. 1).

Исходная устойчивость, обусловленная активным состоянием обоих ростков иммунитета, диктует развитие I уровня (варианта) ИО; недостаток гуморальных факторов стимулирует развитие ответа II уровня с ускоренным антителообразованием; дефицит клеточного иммунитета служит триггером III уровня с ярко выраженным клеточным профилем ИО. Наконец, исходная чувствительность, обусловленная слабостью обоих ростков иммунитета, сопряжена с ускоренным размножением возбудителя и ответом IV уровня с преимущественно гуморальным (или смешанным) профилем иммунной защиты. Принципиально сходные 4 варианта ИО выделены при 5 различных инфекциях, в том числе при ИКБ [6, 7]. Позднее концепция подтверждена и при инфекционном мононуклеозе, вызванном вирусом Эпштейн-Барра [8]. Базисным методом определения уровня (варианта) ИО в нашей модели служит реакция бласттрансформации лимфоцитов на Т-митоген фитогемагглютинин (ФГА-РБТЛ), величина и динамика которой отражает доминирующий профиль антигенспецифического ИО в острой фазе и в фазе реконвалесценции (табл. 2).

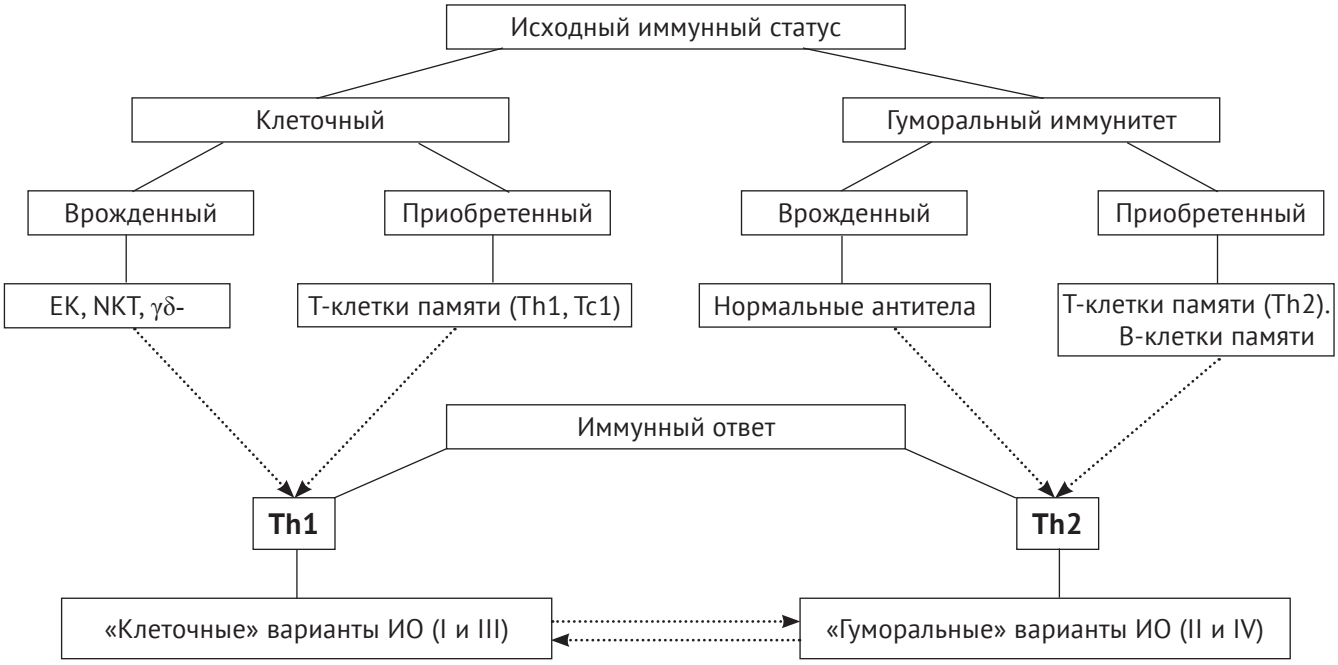

Рис. 1. Ауторегуляция иммунного ответа по принципу «замещения» недостающего звена иммунитета

Пунктирные стрелки обозначают негативное влияние. Исходный баланс клеточных и гуморальных механизмов защиты определяет профиль иммунного ответа по принципу негативной прямой связи: достаточный пул факторов клеточного или гуморального звена подавляет дифференцировку Th1 и развитие «клеточных» вариантов ИО, или дифференцировку Th2 и развитие «гуморальных» вариантов ИО соответственно

Таблица 1

«Инструктивная» роль начальной (исходной) резистентности при формировании четырех вариантов (уровней) иммунного ответа

Начальная резистентность		Вариант (уровень) иммунного ответа	Профиль иммунного ответа
Клеточное звено иммунитета	Гуморальное звено иммунитета		
+	+	I	«Клеточный»
+	–	II	«Ранний гуморальный»
–	+	III	«Ранний клеточный»
–	–	IV	«Гуморальный»

Таблица 2

Диагностика вариантов (уровней) иммунного ответа

Вар. ИО	Признаки варианта	Преимущественный механизм ИО		Обозначение варианта ИО
		в острой фазе	в фазе РКВ	
I	Высокий ответ Т-лимфоцитов на ФГА в обе фазы болезни	клеточный	клеточный	«Клеточный»
II	Супрессия ответа Т- клеток на ФГА в острой фазе, нормализация в фазе РКВ	гуморальный	клеточный	«Ранний гуморальный»
III	Высокий ответ на ФГА в острой фазе, поздняя супрессия ответа в фазе РКВ	клеточный	гуморальный	«Ранний клеточный»
IV	Супрессия ответа Т-клеток на ФГА в обе фазы болезни	гуморальный	гуморальный	«Гуморальный»
Примечание: РКВ — реконвалесценция				

С позиций концепции гетерогенности иммунного ответа выделение вариантов ИО в остром периоде ИКБ позволило дать оценку эффективности клеточных и гуморальных механизмов иммунной защиты в дебюте инфекции и их влияние на исход заболевания — выздоровление или формирование хронического ИКБ. Было обследовано 50 детей в возрасте от 3 до 14 лет, поступивших в стационар в течение

первой декады от начала клинических проявлений боррелиоза [2]. Все дети имели в анамнезе укус клеща. Серологическую диагностику ИКБ осуществляли двумя методами — стандартной нРИФ с корпускулярным антигеном и модифицированной РСК (мРСК) [9]. Кроме этого, в крови и моче больных определяли специфические фрагменты ДНК боррелий в ПЦР. Клеточный ответ (гиперчувствительность замедленного типа /ГЗТ/) к боррелиям оценивали в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), которую ставили в 5-канальных капиллярах с использованием антигена из стандартного диагностикума для нРИФ. Кроме специфического антигена в РТМЛ использовали аутоантигены — основной белок миелина (ОБМ) и кардиолипин (КЛ). Результат считали положительным, если индекс торможения миграции (ИТМ) составлял 10% и более [7].

Большинство детей перенесли эритемную форму ИКБ (n=39), безэритемная форма развилась у 11 больных. В последнем случае диагноз ставили по нарастанию титра противоборрелиозных антител и наличию ДНК боррелий в крови или моче. Все дети получили курс антибактериальной терапии. Клиническое наблюдение проводили в течение болезни и через 6 месяцев после выписки из стационара. Диагноз «хронический» ИКБ ставили по наличию клинических симптомов и обнаружению фрагментов ДНК боррелий (ПЦР) в крови или моче при обследовании в катамнезе [2].

Иммунологическое обследование проводили в остром периоде (1-я неделя заболевания) и в периоде ранней реконвалесценции (2–4-я неделя от начала болезни). Первый (I) вариант ИО установлен у 18 больных, II — у 10, III — у 14 и IV — у 8 детей. Для того, чтобы выявить наиболее характерные отличительные особенности выявленных вариантов иммуногенеза, сравнили различные параметры иммунного статуса больных без разделения их по клинической форме и исходу ИКБ [7].

Наиболее существенные различия в остром периоде ИКБ обнаружены по сывороточным уровням цитокинов, особенно TNF-α и IL-4. Максимальные средние концентрации TNF-α обнаружены у больных со II и III вариантами ИО, тогда как его содержание при IV варианте не отличалось от «нормальных» значений. Содержание IL-8 было повышенным относительно «нормы» при всех вариантах ИО, кроме I, с пиком его продукции при III варианте. Активация синтеза in vivo IFN-γ оказалась существенной при любом варианте ответа, что, по-видимому, свидетельствует о важной роли этого главного цитокина Th1-типа в защите от боррелий. Однако у детей сравниваемых групп была в разной степени выражена стимуляция продукции антивоспалительного цитокина Th2 типа — IL-4, что в особой мере касалось II, «раннего гуморального» варианта, при котором его содержание в крови было наибольшим. Ориентировочная оценка баланса цитокинов Th1/Th2 типов по соотношению средних концентраций IFN-γ и IL-4 выявила у пациентов со II вариантом ИО их диспропорцию с существенным преобладанием IL-4 (коэффициент IFN-γ/IL-4=0,3 против 1,15-1,6 у больных с другими вариантами ИО).

В периоде клинического выздоровления у детей с IV вариантом ИО обнаружена четкая тенденция к стимуляции системной продукции TNF-α. На 2–4-й неделе болезни продукция *in vivo* всех изученных цитокинов оставалась повышенной в сравнении с «нормой», что, вероятно, свидетельствует о неполной элиминации возбудителя (или его антигенов) из организма. Соотношение цитокинов Th1/Th2 типов при «клеточных» I и III вариантах ИО было близким к 1, а при «гуморальных» II и IV вариантах ИО их баланс был нарушен в пользу IL-4 (коэффициент IFN-γ/IL-4=0,52 и 0,33 соответственно).

Следует подчеркнуть, что сывороточные концентрации TNF-α и IL-8 могут быть использованы для дифференцировки вариантов иммунного ответа по результатам первого обследования больных ИКБ. При высоких значениях ФГА-РБТЛ отличить III вариант ИО от I варианта можно по значительно более интенсивной продукции *in vivo* IL-8: 178–446 пг/мл против 33–97 пг/мл. При сниженных значениях ФГА-РБТЛ разграничить II и IV варианты можно по содержанию в крови TNF-α: 104–404 пг/мл и 0–61 пг/мл соответственно.

Сравнение динамики продукции противоборрелиозных антител показало, что максимальная экспрессия антительного ответа ассоциирована со II, «ранним гуморальным» вариантом ИО, а минимальная — с III, «ранним клеточным». В острую фазу болезни уровни комплементсвязывающих антител (мРСК) существенно различались при сравнении «раннего гуморального» (II) и «раннего клеточного» (III) вариантов ИО. По данным нРИФ среднегеометрический титр антител у больных со II вариантом ИО также значительно превышал тот же показатель у пациентов с I и III «клеточными» вариантами ИО. В периоде выздоровления только у пациентов со II «ранним гуморальным» вариантом ответа наблюдали тенденцию к дальнейшему приросту титра антител. Даже при эритемной форме ИКБ с благополучным исходом у пациентов со II вариантом ИО антительный ответ продолжался и в периоде клинического выздоровления, когда у детей всех остальных групп продукция антител ослабевала. Вероятно, это означает, что антителообразование является ведущим механизмом специфической иммунной за-

Таблица 3

Клинические показатели у детей с ИКБ при четырех вариантах ИО (данные Ю. П. Васильевой [2])

Показатель		I (n=18)	II (n=10)	III (n=14)	IV (n=8)	P
Укус в области головы	n/N %	9/18 (50,0)	7/10 (70,0)	8/13 61,5	7/8 87,5	I–IV<0,05
Длительность присасывания клеща	дни	2,7 ± 0,4	3,4±1,1	3,9±1,0	1,4±0,1	I–IV<0,01 III–IV<0,05
Инкубационный период	дни	9,1±0,9	6,9±1,3	11,3±1,7	9,7±1,8	II–III<0,05
Наличие МЭ	n/N (%)	15/18 (83,3)	9/10 (90,0)	10/14 (71,4)	5/8 (62,5)	–
Диаметр МЭ	См M±m	9,5±2,0	7,4±1,6	8,4±1,1	11,4±1,7	–
Зуд в области МЭ	n/N (%)	3/15 20,0	0/8 0,0	3/9 33,3	0/5 0,0	II–III<0,01 III–IV<0,05
Длительность МЭ	дни	9,2±1,8	5,2±0,7	8,8±1,7	5,4±1,1	I–II<0,05 II–III=0,05
Максимальная температура	°C	37,8±0,2	37,3±0,2	37,8±0,1	37,8±0,2	II–III<0,05
Длительность повышения температуры	дни	2,3±0,5	1,0±0,1	2,8±0,5	4,2±1,1	I–II<0,05 II–III<0,01 II–IV<0,05
Длительный субфебрилитет	n/N (%)	0/18 (0,0)	1/10 (10,0)	1/14 (7,1)	3/8 (37,5)	I–IV<0,01
Осложненное течение	n/N (%)	5/18 (27,8)	4/10 (40,0)	4/14 (28,6)	6/8 (75,0)	I–IV<0,05 III–IV<0,05
Длительность болезни	дни	14,0±2,8	22,1±4,6	13,9±1,7	22,7±3,8	III–IV<0,05

щиты у больных этой группы, чему соответствует и продленный повышенный синтез *in vivo* IL-4.

У небольшой части больных был изучен и клеточный ответ в РТМЛ к боррелиям, аутоантигенам ОБМ и КЛ в динамике болезни. В острую фазу болезни наличие ГЗТ к боррелиям обнаружено лишь у отдельных пациентов. Однако на 2–4-й неделе наибольшее количество пациентов с ГЗТ оказалось в группе ответивших по III, «раннему клеточному» варианту. Возможно, системный клеточный ответ против антигенов боррелий развивается позднее, чем антителообразование, с манифестацией в РТМЛ только в периоде клинического выздоровления. Клеточный иммунный ответ к собственным белкам, по-видимому, при ИКБ несколько опережает клеточный ответ против антигенов возбудителя. Так, ГЗТ к ОБМ уже в остром периоде болезни обнаружена у 7 из 18 детей с «клеточными» (I или III) вариантами ответа, против 0 из 6 больных с «гуморальными» (II или IV) вариантами ($p<0,01$). Сходным образом ГЗТ к КЛ найдена у 6 из 19 больных с «клеточными» вариантами против 0 из 6 — с «гуморальными» ($p<0,05$). В динамике болезни доля пациентов с выраженной ГЗТ к аутоантигенам при «клеточных» вариантах ИО осталась прежней, тогда как при «гуморальных» вариантах ИО она существенно возросла, что, возможно, связано с переключением на клеточную форму ответа, по крайней мере при II варианте ИО. Из полученных данных следует, что развитие ГЗТ к аутоантигенам ОБМ и КЛ ассоциировано с клеточной ориентацией иммунного ответа на патоген, являясь, по-видимому, его неспецифической составляющей [7].

Наибольший интерес представляет выявление корреляций вариантов иммуногенеза с клиническими характеристиками процесса. Проведен анализ целого ряда клинических параметров в четырех группах больных (табл. 3).

Прежде всего, следует отметить существенные различия условий заражения боррелиями — локализации укуса и длительности присасывания клеща. Так, укус в области головы чаще встречался среди детей, развивших при заболевании «гуморальные» варианты ИО-II и, особенно, IV (в 87,5 % случаев). По-видимому, такая локализация входных ворот инфекции создает особые условия при инфицировании боррелиями. Строение и защитные механизмы кожных покровов неодинаковы в разных частях тела и, возможно, попадание боррелий в кожу головы способствует их более успешному размножению.

На первый взгляд кажется неожиданным, что длительность присасывания клеща у детей с IV вариантом ИО была наименьшей (~1 сутки). Это ставит вопрос о механизмах формирования самого высокого уровня бактериальной нагрузки с индукцией IV варианта. Можно предположить, что удлинение времени контакта с клещом не только увеличивает дозу боррелий, но и способствует активации иммунных клеток кожи, в частности, кератиноцитов с секрецией ими медиаторов противобактериальной защиты [19]. Такое объяснение корректно для перехода от I к III варианту (уровню) ИО. При этом параллельно с продлением аппликации клеща могло происходить нарастание и дозы боррелий, и интенсивности защитных реакций. В то же время сочетание двух неблагоприятных факторов — инфицирования через кожу головы и короткого времени присасывания клеща, недостаточного для стимуляции местных защитных реакций, возможно, способствовало успешному размножению боррелий в инкубационном пе-

риоде с индукцией при заболевании IV варианта (уровня) иммунного ответа.

Инкубационный период был наименьшим у детей, сформировавших «ранний гуморальный» II, а наибольшим — «ранний клеточный» III вариант ИО. Это могло означать, что ранние реакции защиты со стороны иммунокомпетентных клеток кожи в последнем случае были более успешными, задерживая размножение боррелий и развитие заболевания. Число пациентов с безэритемной формой ИКБ было относительно выше при IV варианте ответа по сравнению с I или II.

Для больных со II «ранним гуморальным» вариантом ИО был характерен относительно небольшой диаметр мигрирующей эритемы (МЭ). Так, у пациентов этой группы с благоприятным исходом ИКБ диаметр МЭ был в 2–3 раза меньше, чем у детей с другими вариантами ИО, составляя 3–4 см. Напротив, у больных с IV вариантом ИО диаметр МЭ был, в среднем, наибольшим, соответствуя представлению о максимальном уровне бактериальной нагрузки. Примечательно, что зуд в области МЭ отмечали только в ассоциации с «клеточными» I и III вариантами ответа (суммарно у 6 из 24 больных против 0 из 13, $p<0{,}001$). Длительность МЭ была в среднем на 4 дня меньше при обоих «гуморальных» вариантах ИО по сравнению с обоими «клеточными», что могло быть связано с антивоспалительным эффектом локально синтезируемого IL-4 и других цитокинов Th2-типа. Но быстрое купирование локального очага воспаления при II и IV вариантах ИО имело в основе разные иммунологические ситуации. Если выраженность воспалительной реакции при II варианте была изначально сниженной, о чем свидетельствует относительно малый диаметр МЭ, то при IV варианте, наоборот, экспрессия воспалительного ответа *in situ* была наибольшей. Все это свидетельствует о характерных особенностях локальной воспалительной реакции при выявленных вариантах иммуногенеза.

Температура тела, характеризующая общеинфекционный синдром, у больных со II вариантом ИО была лишь слегка повышена на протяжении 1 дня. Дольше всего повышенная температура держалась у больных с IV вариантом ИО (до 6–7 дней). У 5 больных наблюдали длительный (более 2 недель) субфебрилитет (их данные были исключены при вычислении средней длительности повышения температуры). Оказалось, что из этих 5 пациентов трое имели IV вариант ИО. Следовательно, у больных этих групп наблюдались отчетливые различия не только локальной, но и системной защитной реакции.

Осложненное течение ИКБ с развитием вторичных очагов воспаления (артралгии, кардиопатии, дочерние эритемы, склерит, неврит лицевого нерва, полинейропатии, синдром Баннварта), относительно чаще встречалось в ассоциации с «гуморальными» вариантами ИО, особенно часто — с IV вариантом (у 6 из 8 детей). Общая длительность заболевания была в среднем на 8 дней больше у пациентов с «гуморальными» II и IV вариантами ИО. Обращает на себя внимание обратная зависимость между длительностью сохранения МЭ и общей продолжительностью болезни (рис. 2).

Очевидно, что более выраженная и продолжительная локальная реакция воспаления при «клеточных» вариантах ИО способствовала отграничению инфекции и ускоренному очищению организма от боррелий. Напротив, местные Th2-подобные реакции, по-видимому, слабо удерживали распространение возбудителя и тем самым значительно удлиняли его элиминацию из организма. Замедленное выздоровление больных с IV вариантом, вероятно, было связано с развитием осложнений инфекции — вторичных очагов размножения боррелий и воспаления. В то же время пациенты с «ранним гуморальным» II вариантом ИО даже при неосложненной эритемной форме ИКБ с благоприятным исходом выделялись более длительным периодом выздоровления, чем больные с «клеточными» вариантами ИО.

Интегральным критерием эффективности иммунного ответа острого периода является исход заболевания — выздоровление или переход процесса в хроническую форму. Анализ частоты формирования хронического ИКБ при разных вариантах ИО у больных с типичной для ИКБ эритемной формой показал явное преимущество IV варианта ИО. Ни

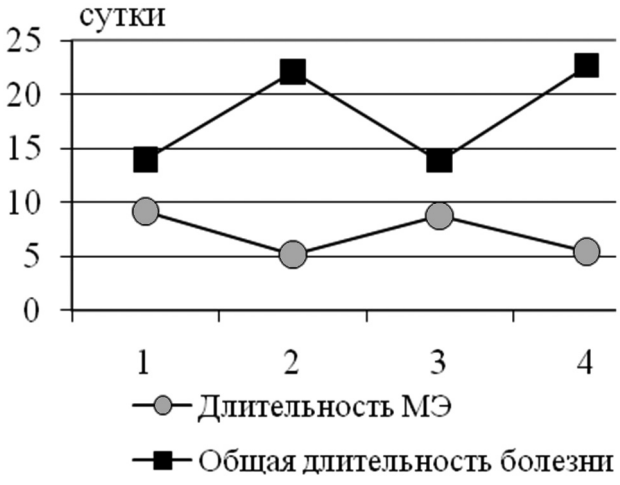

Рис. 2. Соотношение длительности мигрирующей эритемы (МЭ) и общей продолжительности болезни у больных ИКБ с разными вариантами иммунного ответа

По оси абсцисс: 1, 2, 3, 4 — варианты иммунного ответа
По оси ординат: длительность МЭ и болезни в сутках

один из 5 детей этой группы через 6 месяцев после выписки из стационара не имел клинических или лабораторных признаков хронического ИКБ. При этом у 4 из 5 детей было осложненное течение острого периода ИКБ, обусловленное, вероятно, высокой бактериальной нагрузкой. В отличие от IV уровня иммунной защиты, из детей с I–III уровнями 30–44,4% имели в дальнейшем симптомы хронизации ИКБ ($p < 0,05$). По-видимому, высокую бактериальную нагрузку в фазу индукции острофазового иммунного ответа при данной инфекции следует рассматривать как позитивный фактор, в конечном итоге обеспечивающий уровень защиты, необходимый и достаточный для полного уничтожения возбудителя.

Неблагоприятными факторами, ассоциированным с хроническим течением ИКБ, были отклонения в продукции Ig: относительно низкое содержание IgA и IgG (но не IgM), значительные отклонения концентраций общего IgE от «нормы» в сторону недостаточности фактора или его гиперпродукции. По-видимому, как недостаточная, так и избыточная продукция IgE нарушают формирование адекватного иммунного ответа, что согласуется с современным представлением о важной роли IgE в физиологическом иммунном ответе [3], в том числе при вирусных и бактериальных инфекциях [4]. В одной из работ зарубежных авторов было показано, что у детей с болезнью Лайма, инфицированных боррелиями, формируются специфические IgE-антитела к целому ряду протеинов возбудителя, которые сохраняются в течение 1 года после заражения и ассоциированы с накоплением активированных CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов [16]. Еще одним неблагоприятным фактором была тенденция к недостаточной секреции TNF-α, протективная роль которого при ИКБ описана неоднократно. Предполагают участие этого цитокина в созревании дендритных клеток (ДК) кожи в полноценные антигенпредставляющие клетки (АПК), индукции в ДК синтеза TNF-α и IL-12 с последующим развитием протективного ИО Th1-типа [15, 34].

В иммунопатогенезе ИКБ, как и других инфекций, важную роль играет соотношение клеточной и гуморальной форм иммунной защиты, контролируемой Th1 и Th2 соответственно. Какое же значение имеют при этом особенности 4 вариантов ИО, и каков вклад клеточных механизмов и антителообразования в защиту от боррелий?

Клинические данные свидетельствуют, что поляризация системного иммунного ответа в сторону Th2-подобного (II и IV варианты ИО) ассоциирована с облегчением локального воспаления и общеинфекционного синдрома (II вариант), но с большей тяжестью дальнейшего течения ИКБ за счет вовлечения внутренних органов и систем. При этом максимальная продукция антител (II, «ранний гуморальный» вариант ИО) не гарантирует ни от ранней диссеминации боррелий с развитием вторичных очагов воспаления, ни от длительной персистенции возбудителя с переходом инфекции в хроническую. И то, и другое отмечено в 40% случаев, чаще, чем при I и даже III варианте (уровне) ИО. Следовательно, «ранний гуморальный» вариант ИО при ИКБ обладает наименьшим протективным потенциалом, возможно, из-за подавления оппозитной, клеточной, формы ответа образующимися в избытке антителами. Этот вывод определенно указывает на необходимость достаточной экспрессии Th1 в остром периоде ИКБ для запуска адекватных воспалительных реакций и клеточной формы иммунного ответа. Действительно, III, «ранний клеточный» вариант ИО, при котором развитие ГЗТ к боррелиям выражено в наибольшей степени, а антительный ответ, наоборот, в наименьшей, по крайней мере не уступает в эффективности I и II вариантам, если судить и по частоте осложнений, и по риску хронизации инфекции, несмотря на исходно бóльшую бактериальную нагрузку. Однако, III «клеточный» вариант уступает IV «гуморальному» по предотвращению хронизации ИКБ. Вероятно, локальная реакция защиты (МЭ) в остром периоде ИКБ, более длительная при «раннем клеточном» варианте ИО в сравнении с обоими «гуморальными», успешнее противодействует распространению возбудителя и, тем самым, развитию вторичных очагов воспаления. Но, с другой стороны, вторичные сайты инфекции, по-видимому, служат мощным дополнительным стимулом к активации иммунной системы, обеспечивая при IV варианте ИО тот критический уровень антигенной стимуляции, который необходим для индукции максимально эффективного иммунного ответа.

Какие же особенности иммунной защиты имеют отношение к результативности IV варианта (уровня) ИО в окончательной элиминации боррелий из организма? Гуморальный статус пациентов с IV вариантом ИО отмечен недостатком IgA и IgG, причем пул IgA не восполняется и в фазу ранней реконвалесценции. Уровень IgE слегка снижен относительно «нормы». Все это позволяет думать, что синтез Ig не является стержнем IV уровня ИО, обеспечивающим его преимущество в санации организма от боррелий. В самом деле, титры антител к боррелиям у больных этой группы, хотя и выше, чем у пациентов с III, «ранним клеточным» вариантом ИО, значительно проигрывают в сравнении со II, «ранним гуморальным» вариантом ИО, особенно в фазу ранней реконвалесценции. По всей видимости, в отно-

шении антител принцип «чем больше, тем лучше» не работает, что становится очевидным при сравнении интегральной эффективности двух «гуморальных» вариантов ИО. С другой стороны, специфический клеточный иммунитет (ГЗТ) к боррелиям слабее экспрессирован при IV «гуморальном» варианте по сравнению с III, «ранним клеточным». В связи с этим можно высказать предположение, что ядром эффективности IV варианта ИО служит оптимальный баланс двух форм иммунной защиты, обеспечивающий в альянсе необходимый уровень экспрессии основного протективного механизма — фагоцитоза опсонизированных антителами боррелий. Ключевым звеном регуляции этого механизма, по-видимому, является системный цитокиновый ответ, который при IV варианте ИО в острую фазу ИКБ характеризуется значительной экспрессией цитокинов Th1 и Th2, с заметным перевесом IFN-γ над IL-4 (соотношение IFN-γ/IL-4 равно ~1,6 против 0,3 при II варианте ИО). Оригинальной чертой цитокинового статуса больных этой группы в острую фазу ИКБ является низкий уровень TNF-α, который, возможно, редуцирован под влиянием повышенной экспрессии цитокинов Th1/Th2, по принципу обратной связи между активностью механизмов врожденного и адаптивного иммунитета.

В целом полученные результаты свидетельствуют, что ранний этап иммунной защиты успешнее осуществляется иммунным ответом по «клеточным» I и III вариантам, о чем свидетельствует значительно меньшее число осложнений острого периода и быстрое выздоровление. Эти два критерия — частота осложнений и длительность болезни — убедительно аргументируют преимущество раннего Th1-подобного иммунного ответа в разрешении острого периода ИКБ. Однако для инфекций, склонных к персистированию, конечным критерием эффективности иммуногенеза является полнота эрадикации возбудителя, предохраняющая от перехода заболевания в хроническую форму. В этом отношении при ИКБ менее эффективными оказались первые три варианта (уровня) ИО в сравнении с IV. Окончательное очищение организма от боррелий было более результативно при IV уровне ИО, в котором высокая активность клеток, секретирующих IFN-γ, сочеталась с достаточной продукцией антител. Иными словами, по предотвращению перехода в хроническую форму инфекции самым результативным при ИКБ оказался IV уровень иммунной защиты, связанный с исходно высокой чувствительностью к возбудителю. Следовательно, элиминация боррелий наиболее кардинальна при относительно высокой бактериальной нагрузке, которая индуцирует максимальную в данных условиях интенсивность защитных реакций организма, препятствующих длительной персистенции боррелий в организме. Формирование уровней иммунного ответа при ИКБ в значительной степени зависит от условий инфицирования, которые, наряду с особенностями врожденного иммунитета, обусловливают варианты иммунопатогенеза ИКБ с различным клиническим течением и исходом процесса. Анализ материала в целом позволяет предположить, что в регуляции иммунного ответа острого периода участвуют механизмы предыдущей фазы иммуногенеза, происходящей в инкубационном периоде. Следует особо отметить, что лишь разделение иммунного ответа на 4 варианта и их подробная характеристика открыли возможность уточнения роли баланса Th1/Th2 в развитии клинических форм ИКБ, а также удельного веса клеточной и гуморальной форм иммунной защиты в разрешении данной инфекции.

На первый взгляд, создается впечатление, что вышесказанное имеет лишь теоретическое значение. Однако авторы утверждают о важной практической направленности проведенных в НИИ детских инфекций научных исследований [13, 14]. Разделение инфекционных больных по вариантам иммунного ответа намечает реальные пути к дифференцированному подходу при назначении терапии. Наиболее важным практическим аспектом является детализация показаний к иммуномодулирующей терапии и целенаправленный выбор препарата для коррекции механизмов иммунной защиты у конкретного больного. Анализ представленных материалов позволяет нам высказать некоторые предварительные соображения, касающиеся подхода к иммунотерапии при ИКБ. Наблюдения показывают, что на фоне стандартной антибиотикотерапии течение и исход ИКБ в значительной мере определяются особенностями механизмов ранней фазы иммунной защиты. Наибольший риск осложнений острого периода связан с «гуморальными» II и IV вариантами (уровнями) иммуногенеза, так как для предотвращения распространения боррелий в стадии МЭ гуморальный путь специфической защиты, по-видимому, малоэффективен. Это делает актуальным вопрос о целенаправленной коррекции иммуногенеза острого периода ИКБ у таких пациентов. Цель иммунокорригирующего воздействия видится в стимуляции активности фагоцитирующих клеток и тем самым основного механизма элиминации боррелий-антителозависимого фагоцитоза. Такая задача предусматривает назначение иммуномодулирующего препарата одновременно с антибиотиками пациентам с установленным «гуморальным» профилем защиты по сниженным показателям ФГА-РБТЛ при первом иммунологическом обследовании. Кроме того, склонность

боррелий к длительной персистенции в организме ставит перед врачами и другую задачу — повышения эффективности защитных реакций острого периода ИКБ для предупреждения перехода инфекции в хроническую форму. Такая стратегия иммунокоррекции особенно актуальна для пациентов со II «ранним гуморальным» вариантом ИО, который при данной инфекции является самым неблагоприятным, не способным защитить инфицированного ребенка ни от осложнений острого периода, ни от перехода острого ИКБ в хронический. Однако эта стратегия применима и к больным с «клеточными» I и III вариантами ИО, которые приблизительно у 1/3 пациентов сопряжены с признаками хронизации ИКБ. Иммунокорригирующая терапия будет более успешной, если в подборе больных использовать некоторые иммунологические параметры, предвещающие хронизацию процесса еще в острой фазе ИКБ. Для пациентов с I вариантом ИО это «нормальные» уровни в крови TNF-α и IFN-γ, а также значительно отклоняющиеся (в ту или другую сторону) от «нормы» концентрации общего IgE. Для больных с III вариантом значимы относительно низкие концентрации IgA и IgG, но не IgM. Очевидно, что переходу инфекции в хроническую форму способствует недостаточность и клеточных, и гуморальных механизмов иммунной защиты, поэтому мишенью корригирующего воздействия должны быть процессы распознавания антигена на уровне АПК. Курс иммунокорригирующей терапии, направленной на улучшение исхода ИКБ, целесообразно назначать как в острую фазу инфекции, так и в фазу ранней реконвалесценции.

Для врачей-инфекционистов представляет практический интерес предлагаемая патогенетическая оценка анамнестических и клинических показателей, связанных с определенным вариантом иммунного ответа и пригодных для прогноза риска осложнений или хронизации ИКБ. Так, укус в области головы и короткий срок экспозиции переносчика должны настораживать в отношении возможных осложнений инфекции. С другой стороны, малый диаметр МЭ и/или быстрое угасание МЭ также являются неблагоприятными признаками, ассоциированными с «гуморальными» вариантами ИО и значительным риском развития осложнений ИКБ и/или хронического течения. Такая деталь, как зуд в области МЭ свидетельствует о клеточном профиле иммунного ответа и прогнозирует сравнительно быстрое выздоровление. Особенно неблагоприятный показатель слабая и кратковременная температурная реакция как признак малоэффективного II «раннего гуморального» варианта ИО. Длительная же температурная реакция (в том числе длительный субфебрилитет) характерна для IV «гуморального» варианта ИО, связанного с осложнениями острого периода, но защищающего от хронизации инфекционного процесса.

Таким образом, перспективы совершенствования прогноза и терапии иксодового клещевого боррелиоза у детей связаны с изучением иммунопатогенетических механизмов заболевания, гетерогенность которых обосновывает персонифицированный подход к ведению пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ананьева Л. П.* Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология // Тер. архив. — 2000. — № 5. — С. 72–78.
2. *Васильева Ю. П.* Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 21 с.
3. *Гущин И. С.* Физиология IgE // Аллергол. иммунол. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 76–87.
4. *Железникова Г. Ф.* Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях // Мед. иммунол. — 2002. — Т. 4, № 4–5. — С. 515–534.
5. *Железникова Г. Ф.* Типы иммунного ответа при острых инфекционных заболеваниях // Журн. микробиол. — 2003. — № 5. — С. 117–120.
6. *Железникова Г. Ф., Скрипченко Н. В., Васильева Ю. П.* и др. Варианты иммунного ответа при иксодовом клещевом боррелиозе у детей // Аллергол. иммунол. — 2003. — № 4. — С. 18–26.
7. *Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Монахова Н. Е.* Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. — СПб: Фолиант, 2007. — 256 с.
8. *Железникова Г. Ф., Иванова В. В., Левина А. С.* и др. Варианты иммунопатогенеза инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн-Барра, у детей // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, № 3. — С. 20–27.
9. *Иванова Г. П.* Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 22 с.
10. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. — СПб: Фолиант, 2008. — 656 с.
11. *Коренберг Э. И., Крючечников В. Н.* Иксодовые клещевые боррелиозы — новая группа заболеваний человека // Журн. микробиол. — 1996. — № 4. — С. 104–107.
12. *Оберт А. С., Дроздов В. Н., Рудакова С. А.* Иксодовые клещевые боррелиозы. — Новосибирск: Наука, 2001.

13. Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга №152 р от 31.03.2010 г «Об организации профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Санкт-Петербурге в 2010–2011 гг.».
14. *Скрипченко Н. В., Иванова Г. П.* Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008, — 424 с.
15. *Федоров Е. С., Барскова В. Г., Ананьева Л. П.* и др. Механизмы регуляции воспаления и иммунитета в патогенезе болезни Лайма // Клин. мед. — 1999. — № 6. — С. 14–19.
16. *Bluth M., Robin J., Ruditsky M.* et al. IgE anti-Borrelia burgdorferi components (p18, p31, p34, p41, p45, p60) and increased blood CD8+CD60+ T cells in children with Lyme disease // Scand. J. Immunol. — 2007. — Vol. 65, N 4. — P. 376–382.
17. *Cepok S., Zhou D., Vogel F.* et al. The immune response at onset and during recovery from Borrelia burgdorferi meningoradiculitis // Arch. Neurol. — 2003. — Vol. 60, N 6. — P. 849–855.
18. *Dorward D., Fisher E., Brooks D.* Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing Lyme disease // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 25 (Suppl. 1). — P. 2–8.
19. Gaspari A., Sempowski G., Chess P. et al. Human epidermal keratinocytes are induced to secrete IL-6 and co-stimulate T lymphocytes proliferation by a CD40-dependent mechanism // Eur. J. Immunol. — 1996. — Vol. 26. — P. 1371–1377.
20. *Glickstein L., Moore B., Bledsoe T.* et al. Inflammatory cytokine production predominates in early Lyme disease in patients with erythema migrans // Infect. Immun. — 2003. — Vol. 71, N 10. — P. 6051–6053.
21. *Krause A., Burmester G., Rensing A.* et al. Cellular immune reactivity to recombinant Osp A and flagellin from Borrelia burgdorferi in patients with Lyme borreliosis // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 90, N 3. — P. 1077–1084.
22. *Kuenzle S., von Büdingen H., Meier M.* et al. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis // Infect. Immun. — 2007. — Vol. 75, N 8. — P. 3842–3847.
23. LaRocca T., Benach J. The important and diverse roles of antibodies in the host response to Borrelia infections // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2008. — Vol. 319. — P. 63–103.
24. *Lepej S., Rode O., Jeren T.* et al. Increased expression of CXCR3 and CCR5 on memory CD4+ T cells migrating into cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis: the role of CXCL10 and CXCL11 // J. Neuroimmunol. — 2005. — Vol. 163, N1–2. — P. 128–134.
25. *Ljøstad U., Mygland A.* CSF B-lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255, N 5. — P. 732–737.
26. *Martin R., Gran B., Zhao Y.* et al. Molecular mimicry and antigen-specific T cell responses in multiple sclerosis and chronic CNS Lyme disease // J. Autoimmun. — 2001. — Vol. 16. — P. 187–192.
27. *Modollel M., Schaible U., Ritting M., Simon M.* Killing of Borrelia burgdorferi by macrophages is dependent on oxygen radicals and nitric oxide and can be enhanced by antibodies to outer surface proteins of the spirochete // Immunol. Lett. — 1994. — Vol. 40, N 2. — P. 139–146.
28. *Morrison T., Weis J., Weis J.* Borrelia burgdorferi outer surface protein A activates and primes human neutrophils // J. Immunol. — 1997. — Vol. 158, N 10. — P. 4838–4845.
29. *Nuttal P.* Pathogen-tick-host interactions: Borrelia burgdorferi and TBE virus // Zentralbl. Bacteriol. — 1999. — Vol. 289, N 5–7. — P. 492–505.
30. *Pancewicz S., Kondrusik M., Zajkowska J. Grygorczuk S.* Concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN-gamma, IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment // Pol. Merkur. Lekarski. — 2007. — Vol. 22, N 130. — P. 275–279.
31. *Pietruczuk A., Swierzbińska R., Pietruczuk M.* et al. Concentration of IL-18, IL-1beta, soluble receptor for IL-1 (sIL-1RII) and C-reactive protein in patients with neuroborreliosis // Neurol. Neurochir. Pol. — 2005. — Vol. 39, N 1. — P. 33–39.
32. *Rupprecht T., Pfister H., Angele B.* et al. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis // Neurology. — 2005. — Vol. 65, N 3. — P. 448–450.
33. *Singh S., Girschick H.* Toll-like receptors in Borrelia burgdorferi-induced inflammation // Clin. Microbiol. Infect. — 2006. — Vol. 12, N 8. — P. 705–717.
34. *Sjowall J., Carlsson A., Vaarala O.* et al. Innate immune responses in Lyme borreliosis: enhanced TNF-alpha and IL-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes // Clin. Exp. Immunol. — 2005. — Vol. 141, N 1. — P. 89–98.
35. *Steere A., Gross D., Meyer A., Huber B.* Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis // J. Autoimmunity. — 2001. — Vol. 16. — P. 263–268.
36. *Urioste S., Hall L., Telford S., Titus R.* Saliva of the Lyme disease vector, Ixodes dammini, blocks cell activation by a nonprostaglandin E2-dependent mechanism // J. Exp. Med. — 1994. — Vol. 180, N 3. — P. 1077–1085.
37. *Zheleznikova G.* Four levels of immune response in acute infectious diseases // Rus. J. Immunol. — 2002. — N 1. — P. 25–32.

PATHOGENETIC ASPECTS OF BORRELIOSIS IN CHILDREN

Zheleznikova G. F., Skripchenko N. V.,
Ivanova G. P., Bogachkina S. I.

◆ **Resume.** In a review article describes the current literature information about the pathogenesis of borreliosis transmitted by ticks. The directions of research presents about the borreliosis promblems in SRI childhood infections. The heterogeneity determined of the immune response at ixodid tick-borne borreliosis in children. The practical importance of studying the immunopathogenesis borreliosis proved for prediction a nature of the flow and improve treatment.

◆ **Key words:** tick-borne infections; ixodid tick-borne borreliosis; Lyme disease; immune response; cytokines.

◆ Информация об авторах

Железникова Галина Федоровна — д. м. н., профессор, старший научный сотрудник. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9. E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.

Скрипченко Наталья Викторовна — д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9. E-mail: rmtc@mail.ru.

Иванова Галина Петровна — д. м. н., ст. н. с. отдела нейроинфекций. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9. E-mail: ivanovagp@yandex.ru.

Богачкина Светлана Ивановна — Главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу. Управление Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу. 191025 Санкт-Петербург, ул. Стремянная, д.19.
E-mail: Parkov_ov@78rospotrebnadzor.ru.

Zheleznikova Galina Fedorovna — doctor of medical science, professor, senior researcher. Federal Government Agency "Research Institute of Pediatric Infections Federal Medical-Biological Agency", 197022 Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov str. 9. E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.

Skripchenko Natalya Viktorovna — doctor of medical science, professor, deputy of the director of scientific work. Federal Government Agency "Research Institute of Pediatric Infections Federal Medical-Biological Agency", 197022 Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov str. 9. E-mail: rmtc@mail.ru.

Ivanova Galina Petrovna — PhD., senior researcher. Federal Government Agency "Research Institute of Pediatric Infections Federal Medical-Biological Agency", 197022 Russia, Saint-Petersburg, Professor Popov str. 9.
E-mail: ivanovagp@yandex.ru.

Bogachkina Svetlana Ivanovna —Chief Specialist Expert Epidemiologic Supervision Administration of Rospotrebnadzor (Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being). Epidemiologic Supervision Administration of Rospotrebnadzor (Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being). Stremyannaya Street, 19, Saint-Petersburg 191025.
E-mail: Parkov_ov@78rospotrebnadzor.ru.

© М. К. Бехтерева [1,2], И. Ю. Суворова [4], Н. В. Петрова [4], В. В. Иванова [1,2], Р. А. Насыров [3]

[1] отдел кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России
[2] кафедра инфекционных болезней у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздравсоцразвития России
[3] кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздравсоцразвития России
[4] ЛОГБУЗ ДКБ

Резюме. Описано собственное наблюдение пациента, страдавшего легкой формой гемофилии А и погибшего от генерализованной формы иерсиниозной инфекции. Приведены морфологические критерии постановки диагноза иерсиниоза.

Ключевые слова: иерсиниозы; псевдотуберкулез; дети; исход.

СЛУЧАЙ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОТ ИЕРСИНИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Иерсиниозы по механизму развития относятся к инфекциям с гематогенной и лимфогенной диссеминацией возбудителя и выраженным токсико-аллергическим синдромом. Наиболее яркие клинико-морфологические изменения развиваются не во входных воротах инфекции (ротоглотка и верхние отделы тонкого кишечника), а во вторичных очагах (илеоцекальный угол кишечника и регионарные лимфатические узлы, печень, селезенка, легкие, головной мозг). Кроме этого могут поражаться почки, легкие, опорно-двигательный аппарат, кожа [1, 2].

В случаях иммунодефицита различного происхождения (неполноценность иммунной системы, другие инфекционные и соматические болезни, алкоголизм, наркомания) при иерсиниозах может наблюдаться септическое течение болезни с возможным летальным исходом. К факторам риска развития иерсиниозного сепсиса у детей относятся: грудной возраст; заболевания печени, гемохроматоз, сахарный диабет, гипотрофия, предшествующая иммуносупрессивная терапия, передозировка препаратов железа, перегрузка железом при гематологических заболеваниях, требующих переливания крови (серповидноклеточной анемии, β-талассемии, апластической анемии), а также лечение комплексообразующими средствами [1, 3, 4].

E. Bonza и A. Dominges (1980) отмечали, что из 55 обнаруженных ими описаний псевдотуберкулезного сепсиса в 18 случаях (32,7%) был зарегистрирован летальный исход. В доантибиотическую эру иерсиниозный сепсис чаще всего заканчивался смертью больного. При вскрытии находили мелкие серовато-белые узелки в печени, селезенке, легких, на поверхности тонкого кишечника и в головном мозге. Эти образования представляют собой некротические гранулемы, что является наиболее характерным патоморфологическим признаком иерсиниозов. В брюшной полости при септическом течении болезни обнаруживается обычно серозно-геморрагический экссудат и дистрофия паренхиматозных органов [3, 4].

Известно, что при псевдотуберкулезе в случае выраженной интоксикации летальный исход возможен в первые дни болезни. Подобный случай описан Г. П. Сомовым, В. И. Покровским и соавт. во время первой вспышки дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки во Владивостоке (1960): пациент умер во время первичного медицинского осмотра при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности. На вскрытии были обнаружены катарально-десквамативный энтерит с преимущественным поражением терминального отдела подвздошной кишки, острый аденит лимфатических узлов брыжейки, острый интерстициальный гепатит, множественные мелкие абсцессы в ткани селезенки, острый негнойный энцефалит с поражением ганглиозных клеток, полнокровие всех внутренних органов [4, 5].

Материалы патологоанатомических исследований 2 детей, умерших во время вспышки дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки в Хабаровске были представлены А. К. Пиотрович и соавт. в 1965 году. В обоих случаях отмечались язвенный энтерит, гиперплазия лимфатических узлов брыжейки и тонкого кишечника, субплевральные точечные кровоизлияния, кровоизлияния в ткань селезенки, острая дис-

УДК: 616.9+579.842.23]-053.2

трофия паренхиматозных органов и отек головного мозга [4, 5].

На основании анализа данных литературы и собственных исследований Л. М. Исачкова (1990) пришла к заключению, что морфологическая сущность иерсиниозов позволяет отнести их к группе гранулематозных болезней и гранулематозное воспаление является для них типичной тканевой реакцией. В гистогенезе тканевого гранулематозного воспаления большую роль играет аллергия, в частности гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ), поскольку центральный некроз гранулемы связан не только с повреждающим действием бактериальных токсинов, но и с гистопатогенным эффектом циркулирующих в крови иммунных комплексов (ЦИК), так как их количество при псевдотуберкулезе возрастает по сравнению с нормой в 4,1–7,5 раза [6].

Пусковым механизмом гранулематозного воспаления являются патогенные иерсинии, которые при гематогенной или лимфогенной диссеминации проникают в микроучасток ткани того или иного органа и повреждают своими токсинами клетки, инициируя возникновение очага воспаления. В первую очередь в этот очаг мигрируют макрофаги. К ним присоединяются полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЯЛ), и затем наступает полный распад клеток, путем кариорексиса. Таким образом, в центре очага образуется некротический очаг, содержащий мелкозернистый детрит. Затем вокруг этого очага накапливаются мононуклеарные клетки, и он приобретает сходство с гранулемой (в виде бугорка желтоватого или серо-белого цвета). В ее центре видны целые или поврежденные иерсинии, что подтверждается специфическим свечением при имунофлюоресцентном исследовании. Среди лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов в гранулеме иногда наблюдаются гигантские многоядерные клетки типа Лангханса. Иерсиниозные гранулемы могут возникать и на фоне диффузной воспалительной инфильтрации ткани полиморфными клетками, в основном мононуклеарами и эозинофилами. В поздние сроки вокруг гранулемы образуются фиброзные капсулы, которые в последующем подвергаются рубцеванию. Поскольку в центре иерсиниозной гранулемы имеется значительное количество клеточного детрита, то по этому признаку она отличается от туберкулезных гранулем, центр которых представлен гомогенной эозинофильной массой. Кроме того, иерсиниозная гранулема начинает формироваться с притока в очаг альтерации моноцитарных клеток (макрофагов), а туберкулезная — с эпителиоидных клеток, при туберкулезе в гранулеме отсутствуют клетки типа Лангханса [6, 7].

Таким образом, наиболее характерные патоморфологические признаки иерсиниозов:

- эозинофилия в воспалительных инфильтратах на различных этапах болезни;
- некротические гранулемы с центральным кариорексисом и наличием многоядерных гигантских клеток типа Лангханса;
- полиаденопатия, охватывающая шейные, бронхолегочные, мезентериальные лимфатические узлы, лимфатические фолликулы кишечника с наличием в них макрофагов, содержащих фагоцитированные базофильные включения. При легком течении преобладает картина лимфобластического, а при тяжелом — гранулематозно-некротического лимфаденита;
- системные панваскулиты с элементами тромбогеморрагического процесса.

Позвольте проиллюстрировать данное положение собственным наблюдением. Ребенок Я., 1 год 2 месяца находился в реанимационном отделении ЛОГУЗ ДКБ с 19.10.2006 с 14 часов 50 минут до 10 часов 20 минут 20.10.2006 с диагнозом:

Клинический диагноз: гемофилия А

Осложнения: кровотечение из ЖКТ (эрозивный гастродуоденит), геморрагический шок III степени, гипосистолия от 19.10.2006, синдром полиорганной недостаточности.

Патологоанатомический диагноз:

Основной диагноз:

Гранулематозно-некротический энтероколит (иерсиниоз по морфологическим данным).

Гемофилия А (с учетом клинических данных).

Осложнения: желудочно-кишечное кровотечение (слизисто-геморрагическое содержимое в просвете толстой и тонкой кишки). Парез кишечника III ст.

Геморрагический шок (с учетом клинических данных).

Шоковая почка. Белково-жировая дистрофия печени.

Паренхиматозная дистрофия миокарда.

Синдром респираторного дистресса взрослых: венозно-капиллярное секвестрирование крови, распространенные дистелектазы и гиалиновые мембраны в легких.

Субдуральное кровоизлияние в средней черепной ямке слева

Набухание и отек головного мозга.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, перенесенной ОРВИ в 20 недель, роды на 37-й неделе с массой тела 2850 и длиной 51 см, оценка по Апгар 7/7 баллов. В связи с развитием гипербилирубинемии новорожденных на 4-е сутки жизни был переведен в отделение патологии новорожден-

ных ЛОГУЗ ДКБ, где находился в течение 3-х недель, в дальнейшем наблюдался неврологом по поводу перинатального поражения ЦНС смешанного генеза. С 6 месяцев жизни был установлен диагноз гемофилия А (дефицит VIII фактора), легкая форма, наблюдался гематологом ЛОГУЗ ДКБ и ДГБ №1 (специфической терапии не получал). В 9 месяцев лечился в ДИБ №5 с диагнозом закрытая черепно-мозговая травма, в 11 месяцев вновь была сотрясение головного мозга легкой степени (лечился амбулаторно).

Анамнез болезни известен скудно: недомогание в течение 2–3 дней, потом 19.10.2006 ребенок с утра был практически здоровым, играл, затем было замечено кровотечение из ротовой полости, на момент поступления родители полностью не исключали возможность травмы. Был осмотрен бригадой «СП» и по жизненным показаниям, как больной гемофилией А, с кровотечением из ротовой полости, носовым кровотечением и геморрагическим шоком I степени, минуя приемное отделение, госпитализирован в отделение реанимации ЛОГУЗ ДКБ.

С поступления в ОРИТ состояние крайне тяжелое, обусловленное геморрагическим шоком III степени, кровотечением из верхних отделов ЖКТ. В ОРИТ переведен на ИВЛ, проводилась массивная инфузионная терапия, инотропная поддержка (допамин, добутрекс), по жизненным показаниям переливалась эритроцитарная масса, с заместительной целью получил свежезамороженную плазму. Однако уже через 45 минут после поступления отмечалась гипосистолия, требующая кардиореанимацинных мероприятий, в 16 часов 30 минут вновь эпизод гипосистолии. Затем была достигнута нестойкая стабилизация центральной гемодинамики.

В клинических анализах крови с поступления анемия тяжелой степени (Hb 68 г/л), лейкоцитоз до 22,8×109 при гематокрите 0,236, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, гипергликемия до 22,53 ммоль/л, декомпенсированный метаболический ацидоз. На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной через 1 час 45 минут после поступления, снижение пневматизации и признаки дистелектазов легочной ткани. Ребенок неоднократно осматривался хирургами, включая челюстно-лицевого хирурга, оториноларингологом — клинических признаков продолжающегося кровотечения выявлено не было, что в дальнейшем было подтверждено при проведении диагностической фиброэзофагогастродуоденоскопии (явления эрозивного гастродуоденита без признаков кровотечения). В дальнейшем, несмотря на проводимую массивную противошоковую терапию, отмечено нарастание полиорганной несостоятельности и в 10 часов 20 минут 20.10.2006 года констатирована биологическая смерть.

По данным патологоанатомического исследования выявлены выраженные воспалительные изменения в желудке, тонкой и толстой кишке, отмечены участки изъязвления в слизистой оболочке, очаги обширных кровоизлияний, лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки, гиперплазия лимфоидных фолликулов, обращает на себя внимание наличие продуктивных изменений (гранулемы).

Из тонкой кишки (участок кишки и содержимое) посмертно выделены *St. aureus* в чистой культуре, *Pr. vulgaris* 10^5 и грибы рода *Candida* 10^4, что свидетельствует об избыточном бактериальном росте в тонкой кишке, который мог внести свой вклад в воспалительный процесс в ЖКТ. Так как прижизненно иерсиниоз не был заподозрен бактериологическое и серологическое исследование для выявления патогенных иерсиний или антител к ним не проводилось.

На секции в лимфоузлах брыжейки выявлен реактивный гистиоцитоз с некрозами и формированием микроабсцессов. Обнаружена гиперплазия герминативных центров фолликулов, в центре которых отмечено множество мелких густых скоплений нейтрофильных лейкоцитов, большая часть которых подверглась пикнозу и рексису, что соответствует описанию морфологических изменений при иерсиниозах.

По секционным данным в печени обнаружена незначительная лимфоидная инфильтрация портальных трактов, выраженная вакуольная дистрофия гепатоцитов, в легких — участки дистелектазов, ателектазов, серозно-геморрагический отек легких с выпадением фибрина в просвет альвеол, местами с картиной полной обтурации, гемостазом и тромбами в микроциркуляторном русле, резко выраженный парез сосудов, обширные диапедезные кровоизлияния. Эпителий бронхов местами слущен в просвет, вокруг лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с формированием фолликулов, что соответствует респираторному-дистресс синдрому взрослых и шоковому легкому.

Следовательно, на основании патоморфологических исследований в данном случае имелись характерные для иерсиниозов поражения паренхиматозных органов и желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что клинические проявления, имевшиеся у данного пациента — развитие клиники желудочно-кишечного кровотечения среди «полного» здоровья, не соответствуют имевшейся гистологической картине, так как для развития микроабсцедирования в лимфатических узлах и глубоких некрозов в стенке кишки как при банальных бактериальных ОКИ, так и при иерсиниозах требуется не менее 3–5 суток. Можно предположить,

что к летальному исходу в данном случае привело развитие иерсиниозной инфекции на фоне гемофилии А, вероятно, начальные признаки болезни были пропущены.

Литература

1. *Асмар Б.* Иерсиниоз // Инфекционные болезни у детей под редакцией Д. Марри из книги Педиатрия по Рудольфу 21 издание. — М: Практика,— С. 214–219.
2. Иерсинии и иерсиниозы / Под ред. Ценевой Г. Я. — СПб. — 2006. — 168 с.
3. *Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н., Антоненко Ф. Ф.* Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 2001. — 254 с.
4. *Учайкин В. Ф., Гордеец А. В., Бениова С. Н.* Иерсиниозы у детей М: – Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, — 2005. — 143 с.
5. *Ющук Н. Д., Ценева Г. Я., Кареткина Г. Н., Бродов Л. Е.* Иерсиниозы. — М.: Медицина, 2003. — 206 с.
6. *Исачкова Л. М.* Пато- и морфогенез псевдотуберкулеза. Автореф. дис... д. м. н. — М., 1991. — 39 с.
7. *Сомова Л. М., Плехова Н. Г., Дробот Е. И.* Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза // Архив патологии. — 2010. — № 5. — С. 47–52.

THE CASE OF DEATH FROM YERSINIA INFECTION

Behtereva M. K., Suvorova I. Yu., Petrova N. V., Ivanova V. V., Nasyrov R. A.

◆ **Resume.** Describe their own observation of the patient, who suffered mild hemophilia A and died of generalized forms of Yersinia infection. We present morphological criteria for diagnosis of yersiniosis.

◆ **Key words:** yersiniosis; pseudotuberculosis; children outcome.

◆ Информация об авторах

Бехтерева Мария Константиновна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП ГБОУ ВПО Спб ГПМА Минздравсоцразвития России. 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9; отдел кишечных инфекций.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП.
E-mail: mkbechtereva@rambler.ru.

Суворова Инна Юрьевна — врач-патологоанатом ЛОГБУЗ ДКБ. Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница» (ЛОГБУЗ ДКБ). Санкт-Петербург, улица Комсомола, дом 6.
E-mail: gospital@mail.wplus.net.

Петрова Наталья Васильевна — заместитель главного врача по лечебной работе (педиатрия). Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница» (ЛОГБУЗ ДКБ). Санкт-Петербург, улица Комсомола, дом 6.
E-mail: chil-hosp@region.sp.ru.

Иванова Вера Васильевна — член-корреспондент РАМН, д.м.н., главный научный сотрудник отдела терапии неотложных состояний у детей ФГБУ НИИДИ ФМБА России, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ГБОУ ВПО СПб ГПМА Минздравсоцразвития России . ФГБУ НИИДИ ФМБА России , 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9; отдел терапии неотложных состояний у детей.
ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра инфекционных заболеваний у детей ФПК и ПП;
E-mail: mkbechtereva@rambler.ru.

Насыров Руслан Абдуллаевич — заведующий кафедрой патологической анатомии, д.м.н., профессор. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра патологической анатомии. E-mail: rrmd99@mail.ru

Behtereva Maria Konstantinovna — Ph.D., senior research associate of department of enteric infections of Research institute of children's infections Federal medico-biological agency of Russia; docent of the department of infection diseases in children postgraduate education SPbGPMA of Health Ministry of Russia. 197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 9.
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
E-mail: mkbechtereva@rambler.ru.

Suvorova Inna Yurievna — doctor pathologist. Leningrad regional state budgetary institution of health care children's clinical hospital. St. Petersburg, Komsomola str., 6
E-mail: gospital@mail.wplus.net.

Petrova Natalia Vasielvna — The deputy chief physician on medical work (pediatrics). Leningrad regional state budgetary institution of health care children's clinical hospital. St. Petersburg, Komsomola str., 6.
E-mail: chil-hosp@region.sp.ru.

Ivanova Vera Vasylievna — MD, Professor. Research institute of children's infections Federal medico-biological agency of Russia. 197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 9. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
E-mail: mkbechtereva@rambler.ru.

Nasyrov Ruslan Abdullaevich — MD, PhD, Dr.Med.Sci., Head, Anatomic Pathology Dept. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare.
194100, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2.
E-mail: rrmd99@mail.ru

© В. Н. Цыган[2], А. В. Дергунов[2], Л. Д. Балашов[1], В. И. Ионцев[2]

[1]-ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России
[2]-ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России

Резюме. Профессору Алексею Степановичу Фокину 83 года, и он до сих пор преподает патологическую физиологию в Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Недавно он был за многолетние достижения в патофизиологии награжден обществом патофизиологов медалью имени В. В. Пашутина.

Ключевые слова: профессор А. С. Фокин; патофизиология; медаль имени В. В. Пашутина.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ ВЕТЕРАНОВ ПАТОФИЗИОЛОГИИ К ПРЕПОДАВАНИЮ ПРЕДМЕТА (ПОЧЕТНАЯ НАГРАДА ЗАСЛУЖЕННОМУ ПАТОФИЗИОЛОГУ ПРОФЕССОРУ А. С. ФОКИНУ)

Успех в образовании во многом зависит от личных качеств преподавателя. Одним из корифеев преподавания фундаментальных медицинских наук является профессор кафедры патологической физиологии с курсами медицинской информатики и иммунопатологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии Алексей Степанович Фокин. Патофизиология сама по себе сложная для понимания дисциплина, интенсивность её развития, как науки, требует от преподавателей постоянно следить за новыми данными в литературе и включать их в учебный процесс.

Именно эти качества характеризуют как крупного учёного и талантливого преподавателя доктора медицинских наук профессора А. С. Фокина. Алексей Степанович способен выявить в море новой информации то, что необходимо дать студенту на лекции или практическом занятии. Без этого студент не будет соответствовать уровню специалиста сегодняшнего дня. Способность адаптировать учебный материал до уровня, доступного освоения студентом, умение систематизировать материал, ввязать его в ткань причинно-следственных отношений требуют глубокого знания предмета, большого опыта работы с научным материалом, отечественной и зарубежной литературой.

Учебная и методическая продукция профессора представлена в десятках методических пособий для студентов и преподавателей. Удивительно, как в 83 года ему это удаётся.

Весьма успешным оказался адаптированный им для преподавания патофизиологии метод программированного контроля, который по своей сути является обучающей программой. Первые публикации по программированному контролю, разработанному и внедрённому сотрудниками кафедры патологической физиологии ЛПМИ, вышли ещё в 1968 году. В этом же году коллектив кафедры в Саратове на конференции делится опытом использования программированного контроля по курсу патологической физиологии, который существует сейчас в компьютерном и безмашинном вариантах. В 2009 году А. С. Фокин опубликовал учебно-методическое пособие для студентов (на русском и на английском языках) «Элементы программированного контроля и обучения в курсе патологической физиологии», посвященное своему первому научному руководителю, профессору В. А. Букову. Методическое пособие имеет большое значение для практической подготовки студентов по патологической физиологии.

Кафедра патологической физиологии экспериментальная, что предусматривает воспроизведения опытов на каждом практическом занятии. А в прежние времена и на большинстве лекций проводились демонстрационные патофизиологические эксперименты. Алексей Степанович великолепно воспроизводит опыты на животных, и передаёт свой опыт молодым преподавателям и студентам.

Опыт и мастерство учёного и преподавателя пришли к Алексею Степановичу в процессе большой научной работы, которой он начал заниматься с 5-го курса военного факультета под руководством зам. начальника ВМФ полковника Виктора Андреевича Букова. Экспери-

УДК: 616-092

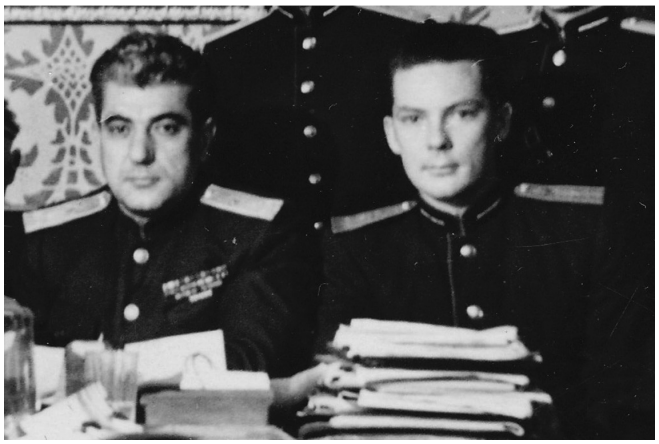

Рис. 1. Профессор А. С. Фокин со своим первым научным руководителем профессором В. А. Буковым

Рис. 2. Профессор А. С. Фокин и к. м. н. В. И. Ионцев после награждения

менты А. С. Фокина заключались в моделировании и исследовании трофических язв желудка и задних конечностей у собак. Результаты исследований были опубликованы в двух статьях в общесоюзном журнале «Архив патологии».

Круг научных интересов Алексея Степановича включал и такие темы как лечение и профилактика лучевой болезни. В частности, он впервые в мире экспериментально обосновал использование этилового спирта в профилактике и лечении радиационных поражений. Им опубликованы работы по изучению патогенеза трофических язв, экспериментальной гипертензии и гипертонической болезни, липоме молочной железы. Много работ посвящено влиянию инсулина на организм животных и человека. Темой кандидатской диссертации в 1963 году стало «Влияние больших доз инсулина на биохимические показатели крови». Эндокринная тематика научных интересов Алексея Степановича включает патологию щитовидной железы и надпочечников, гипоталамо-гипофизарной нейросекреции, роль функционального напряжения и перенапряжения центральной нервной системы в атерогенезе.

Многолетние исследования, проведенные А. С. Фокиным, позволили дальше развить концепцию Н. Т. Шутовой и П. С. Хомуло о важной роли напряжения ЦНС в нарушении холестериново-липопротеидного обмена и развитии гиперхолестеринемии и атеросклероза. Исследования особенностей холестериноново-липопротеинового обмена стали основой докторской диссертации А. С. Фокина на тему «Изменения в липидном обмене при длительном функциональном напряжении нервной системы (применительно к патогенезу атеросклероза)», защищенной в 1981 году в Москве в университете Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы. В списке ранних и поздних работ Алексея Степановича имеются работы по адаптогенам, церебропротекторам при различных патологических процессах. Полный список печатных работ составляет около 200 публикаций

Педагогическая деятельность Алексея Степановича включает многие годы работы заведующим учебной работой кафедры патологической физиологии педиатрического института, позднее академии, а теперь Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета. Алексей Степанович одним из первых осваивал новые методы в преподавании патологической физиологии. Много трудов А. С. Фокина посвящено таким вопросам как личность студента, его поведение и успешность обучения в вузе, критерии и факторы, способы развития активности студентов. Важно, что Алексей Степанович любит студентов и умеет с ними работать.

На заседании Всероссийского общества патофизиологов в декабре 2011 года профессор А. С. Фокин был награжден медалью В. В. Пашутина за существенный вклад в развитие теоретической и экспериментальной медицины и подготовку высококвалифицированных медицинских кадров.

Медаль учреждена в честь основателя патофизиологии Виктора Васильевича Пашутина. Так были оценены заслуги большого учёного и преподавателя А. С. Фокина.

Биография А. С. Фокина характерна для многих медиков военного поколения. Алексей Степанович родился 17 марта 1929 года в городе Морозовск, Ростовской области. В 1948 году после окончания средней школы поступил в Сталинградский медицинский институт, в котором окончил 4 курса, т. к. в 1952 году был призван в ряды Советской Армии. Получив звание лейтенанта медицинской службы, он был зачислен слушателем Военно-медицинского факультета Саратовского медицинского института

Рис. 3. Медаль В. В. Пашутина

За нашу Советскую Родину!

ПОЧЕТНАЯ ГРАМОТА

Награждается член Военно-научного общества слушателей Военно-медицинского факультета при Саратовском медицинском институте лейтенант м/с Фокин Алексей Степанович за получение 1 места, по конкурсу 1954 г. на лучшую научную работу слушателя.

Начальник факультета

Председатель конкурсной комиссии

5 июня 1954 г.

Рис. 4. Первая Почетная грамота, которой был награжден А. С. Фокин в СНО Военно-научного общества в 1954 году

(ВМФ СМИ), который окончил в 1954 году с отличием, и был оставлен на кафедре медицинской защиты в должности начальника лаборатории кафедры, где прослужил до 1957 года в звании капитана медицинской службы.

Следует отметить, что военная направленность образования Алексея Степановича связана с «корейской войной», которая напрямую затрагивала интересы Советского Союза.

В 1957 году был направлен на прохождение службы в военном авиационном госпитале в должности начальника клинического диагностического отделения в городе Энгельс Саратовской области, где прослужил до начала 1960 года. В 1960 году уволен с военной службы, которой отдал 7 лет.

В феврале 1960 года А. С. Фокин был принят на должность лекционного ассистента на кафедру

Рис. 5. Профессор Н. Т. Шутова

патологической физиологии Ленинградского педиатрического медицинского института. Много лет А. С. Фокин проработал под руководством профессора Н. Т. Шутовой, ученицы выдающегося патофизиолога профессора С. С. Халатова, автора холестериновой модели атеросклероза.

В рамках студенческого научного общества (СНО) научную школу у А. С. Фокина прошли многие студенты, впоследствии ставшие известными профессорами и уважаемыми преподавателями (Н. П. Шабалов, Н. Н. Леонтьева (Шабалова), Г. М. Кушнир). Стали преподавателями кафедры патологической физиологии его студенты, а ныне кандидаты медицинских наук, доценты кафедры патофизиологии И. В. Беляева, Л. Д. Балашов, Л. П. Чурилов и др.

В 1984 году А. С. Фокин был избран профессором кафедры физиологии с курсом патологии Ленинградского Химико-фармацевтического института (ЛХФИ), в котором он возглавил создание нового учебного курса «Патология» для студентов фармацевтических вузов. В 1986 году А. С. Фокину, одному из первых в СССР, было присвоено ученое звание профессора по специальности «Патология». При создании курса «Патология» им был написан ряд методических разработок к практическим занятиям и полный курс лекций. За многолетний труд в области высшего медицинского образования А.С. Фокин многократно получал благодарности руководства. В 1989 году он был награжден медалью «Ветеран труда».

В 2002 году А.С.Фокин опубликовал монографию «Нейрогенная гиперхолестеринемия и атеросклероз», предназначенную для патофизиологов, терапевтов и кардиологов. В этой монографии, по-

священной профессору Н. Т. Шутовой, рассмотрены изменения холестеринового, липопротеидного и других видов обмена при функциональном напряжении центральной нервной системы на фоне нарушений гормонального статуса организма. Монография имеет значение для разработки новых методов профилактики и лечения гиперхолестеринемии и атеросклероза.

С 1995 года по настоящее время доктор медицинских наук, профессор А.С. Фокин по-прежнему преподает курс патологической физиологии на кафедре патологической физиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии. Профессор А.С.Фокин является активным и одним из старейших членов Всероссийского общества патофизиологов.

Список некоторых трудов профессора А.С.Фокина:

1. Фокин А. С. Влияние этилового алкоголя на течение лучевой болезни в эксперименте. Тез. докл. науч. Конф. Врачей ВМО Приволж. ВО Куйбышев, 1959, с. 42-43.
2. Фокин А. С. Влияние длительного функционального напряжения центральной нервной системы на показатели холестерино-липопротеидного обмена, функцию щитовидной железы, реакцию надпочечников у собак с нормальной и выключенной функцией половых желёз. – М: Медицина, Кардиология. № 11 М.,1973. С 69-73.
3. Фокин А. С., Фокин А. А. Элементы программированного контроля и обучения в курсе патологической физиологии. Методическое пособие для студентов. – СПб., 2009.3 ч, 768 с.

VETERAN PATHOPHYSIOLOGISITS USE NOVEL APPROACHES TO TEACHING PATHOPHYSIOLOGY (PROFESSOR EMERITUS AWARDED A HONORARY DECORATION)

Tsigan V. N., Dergunov A. V., Balashov L. D., Iontsev V. I.

◆ **Resume.** Professor Alexei Stepanovich Fokin, 83, who is still teaching pathophysiology at St. Petersburg State Pediatric Medical Academy has recently been awarded a honorary decoration for pathophysiologists — Pashutin's Medal.

◆ **Key words:** professor A.S.Fokin; pathophysiology; Pashutin's Medal.

◆ Информация об авторах

Цыган Василий Николаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России. г. Санкт-Петербург, Лесной пр. д. 2.
E-mail: vn-t@mail.ru.

Дергунов Анатолий Владимирович — д. м. н., профессор кафедры патофизиологии. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны России. г. Санкт-Петербург, Лесной пр. д. 2
E-mail: vn-t@mail.ru.

Балашов Лев Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Levbalashov@ mail.ru.

Ионцев Вячеслав Игоревич — к. м. н., преподаватель кафедры госпитальной хирургии. ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны России. г. Санкт-Петербург, Лесной пр. д.2.
E-mail: ion-vyacheslav@yandex.ru.

Tsigan VasiliyNikolaevich — MD, PhD, Dr. Med. Sci. Full Professor. Head, Dpt. Pathophysiology, Medico-Military Academy Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence Ministry 2, Lesnoi pr., St. Petersburg, Russia.
E-mail: vn-t@mail.ru.

Dergunov Anatolyi Vladimirovich — MD, PhD, Dr. Med. Sci. Full Professor Dpt. Pathophysiology, Medico-Military Academy Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence MInistry 2, Lesnoi pr., St. Petersburg, Russia.
E-mail: vn-t@mail.ru.

Balashov Lev Dmitrievich — MD. PhD, Assoc. Professor, Kand. Med. Sci. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare. 2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Levbalashov@ mail.ru.

Iontsev Vyacheslav Igorevich — MD, PhD, Assist. Professor. Dpt. of Hospital Surgery, Medico-Military Academy. Russian Medicomilitary Academy of Russian Defence Ministry.
2, Lesnoi pr., St. Petersburg, Russia.
E-mail: ion-vyacheslav@yandex.ru.

© Н. Н. Шабалова

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Иммунологические механизмы ответственны не только за неотторжение зародыша, но и за реализацию всей программы его развития. Иммунная система реализует это через механизм физиологической регуляция функций клеток. Отмечена роль плаценты в обеспечении иммунологических взаимоотношений в системе «МАТЬ– ПЛОД». Плод является активным участником в реализации программы развития.

Ключевые слова: иммунологические механизмы; беременность, мать–плод, аллотрансплантат, иммунологическая регуляция.

УДК: 612.017.1+ 618.2

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РЕПРОДУКЦИИ И ПОСЛЕДСТВИЯ ИХ НАРУШЕНИЯ

Иммунологические механизмы обеспечивают реализацию всей программы развития от момента зачатия до родов. Однако изучение проблем иммунологии репродукции началось относительно недавно.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Плод, являясь наполовину «чужеродным» в антигенном отношении организмом, должен вызывать ответную реакцию иммунной системы матери. Представления о матке как «иммунологически привилегированном органе», а о плаценте как о барьере, препятствующем транспорту клеток и различных белков в обеих направлениях, уже давно признаны несостоятельными. Сегодня делается попытка реанимировать данное понятие, но уже с совершенно других позиций. Рассматривалась также версия о неантигенности трофобласта, которая не подтвердилась.

В 1953 году П. Медаваром была выдвинута концепция, рассматривающая плод как аллотрансплантат, несущий прежде всего гены и молекулы MHC/HLA гистосовместимости отца. Эксперименты с пересадкой аллогенного трансплантата у млекопитающих показали, что в подобной ситуации отторжение происходит в течение 7–12 дней, а длительность беременности у человека, как известно, — 40 недель. Называя беременность «иммунологическим парадоксом», иммунологи констатируют лишь факт неподчинения этого явления законам трансплантации. Это и неудивительно, так как зародыш с самого начала представляет собой организм, имеющий самостоятельную генетическую программу развития, являющийся источником сигналов для перестройки всего организма беременной в рамках единой функциональной системы «мать–плацента–плод», где системообразующим фактором (в соответствии с концепцией функциональных систем П. К. Анохина) является оптимальное внутриутробное развитие эмбриона и плода и рождение здорового ребенка. Роды, а также спонтанные аборты, выкидыши, недонашивание могут рассматриваться с позиций активации реакций клеточного иммунитета, лежащих в основе отторжения трансплантата. Но иммунологические механизмы ответственны не только за неотторжение генетически чужеродного на 50 % зародыша, но и за реализацию всей программы его развития.

Современная наука рассматривает иммунитет прежде всего как часть единого интегративного иммуно-нейро-эндокринного уровня регуляции функций собственных клеток. Чужое ускользает от контроля и поэтому подлежит уничтожению. Таким образом, защита от инфекций, злокачественных клеток, аутоагрессии является лишь условием эффективного управления своими клетками.

Обеспечение постоянства «своего» предполагает, прежде всего, наличие механизмов его распознавания, то есть «самораспозна-

вания», объектом которого, как правило, служат молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC — Major Histocompatibility Complex или HLA — Human Leukocyte Antigen) на своих клетках.

В отличие от нейро-эндокринного способа регуляции, иммунологический обладает еще бóльшей специфичностью, то есть еще более избирательным воздействием на структуры клеток–мишеней, выступающих в роли антигена. Антиген-специфические участки антитела (АТ) и Т-клеточного рецептора (TCR) именуются идиотипами. Понимание роли иммунной системы, ее клеток и антител как специфических инструментов регуляции все еще не нашло прочного места в сознании большинства врачей, что связано с исторически первоначальным взглядом на иммунитет как на способ защиты, хотя примеры специфической стимуляции или блокады функций клеток аутоантителами из области иммунопатологии всем хорошо известны. Так, примером специфического стимулирующего эффекта антител на клетки является болезнь Гревса, при которой АТ к рецепторам для тиреотропного гормона стимулируют клетки щитовидной железы к продукции тироксина. Примером противоположного (блокирующего) эффекта АТ может служить миастения гравис, при которой в результате блокады рецепторов к ацетилхолину антирецепторными аутоантителами нарушена нервно-мышечная передача. Механизмы специфического цитолиза лежат в основе органоспецифических аутоиммунных заболеваний.

Некоторые иммунологи уже в 60-х годах прошлого века рассматривали АТ как инструмент регуляции и даже выдвинули гипотезу об участии антител в процессах морфогенеза у эмбриона и плода. Авторам удалось выявить у беременных животных стадие-специфические антигены и антитела, которые они рассматривали как механизм переключения клеток на новый этап дифференцировки. [2, 3, 4].

Все формы иммунологического реагирования (синтез антител, аллергия, гиперчувствительность замедленного типа, толерантность, идиотип-антиидиотипическое взаимодействие) принимают участие в обеспечении репродукции. На различных этапах репродуктивного процесса и беременности (зачатии, плацентации, органогенеза, становлении функций органов и систем, онтогенезе иммунной системы плода, родов) различные формы иммунологического реагирования оказываются доминирующими. Иммунологическая толерантность, реализуемая множеством механизмов, при участии спектра гормонов и различных супрессорных субстанций, играет ведущую роль во втором триместре беременности, а роды реализуются с участием гиперчувствительности замедленного типа (отторжения трансплантата).

С момента последней опубликованной нами лекции, посвященной иммунологическим взаимоотношениям матери и плода, прошло 25 лет [6]. За это время уточнены и изучены многие новые механизмы толерантности [1, 9, 11], вскрыты причины иммунного бесплодия, исследованы эффекты различных цитокинов, предложена новая парадигма беременности [8], основанная на «иммунном отклонении» (см. ниже), однако, целостного представления о механизмах обеспечения репродукции пока нет. Причин этому несколько: 1. Иммунный ответ, центральным звеном которого является взаимодействие клеток иммунной системы, представляет собой исключительно сложный и динамичный процесс, включающий множество участников. 2. Регуляция иммунного ответа, итогом которого могут быть различные формы иммунологического реагирования, изучена недостаточно. 3. Неясными остаются механизмы взаимодействия гормонов (за исключением глюкокортикоидов и прогестерона) с иммунокомпетентными клетками в динамике беременности и их дозозависимость. 4. Взаимодействие нервной и иммунной систем, хотя и было предметом исследований, но их участие в механизмах обеспечения репродукции неясно, хотя понятие «гестационной доминанты» разделяется многими.

В конце 80-х годов, благодаря достижениям микроскопии высокого разрешения и (визуализации) возможности непосредственного наблюдения за процессами, протекающими в нейронном и «иммунном» синапсах, выявлены черты сходства во взаимодействии между собой нервных и иммунных клеток. В обоих случаях в контактах принимали участие одни и те же молекулы адгезии. Наблюдение в режиме реального времени за иммунным и нервным синапсами также обнаружило определенное сходство в хореографии молекул в месте контакта Своеобразие этой хореографии, по мнению исследователей, определяет формы иммунного ответа [5].

Таким образом, несмотря на все достижения современной науки, «управлять» иммунологическими процессами мы пока не умеем, но стремиться освоить то, что уже изучено, необходимо любому врачу. Беременность представляет собой удивительное доказательство физиологической роли иммунной системы как механизма регуляции. Чтобы понять иммунологические механизмы обеспечения репродукции, необходимо вспомнить элементы иммунной системы, их взаимодействие в ходе первичного ответа на антиген.

- **Th1 IL-2, IL-3, IL-12, IFN-γ (IgG1), IgG3, (IgG4)**
- **Th2 IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IgE, (IgG2)**
- **Tr/Th3 IL-10, TGF-β1 (ингибиторные цитокины) (IgG4)(CD25++)**

Рис.1. Субпопуляции хелперов и их цитокины

ИММУННАЯ СИСТЕМА КАК МЕХАНИЗМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ КЛЕТОК

Различают врожденный иммунитет, представленный неспецифическими клетками и биологически активными веществами, и приобретенный (адаптивный, специфический) в котором участвуют иммунокомпетентные клетки, имеющие рецепторы с участками, определяющими комплементарность к антигену. В ходе иммунного ответа оба вида иммунитета тесно переплетаются. Иммунокомпетентными клетками являются Т и В лимфоциты, имеющие специфические структуры, комплементарно взаимодействующие с конкретным антигеном и относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов. Центральными лимфоидными органами являются тимус (для Т-клеток) и костный мозг (для В-клеток). В тимусе формируются предшественники хелперов (Th0), предшественники цитотоксических лимфоцитов (Tc) и регуляторные (Treg) клетки. В тимусе также в результате рекомбинации генов вариабельного участка специфического рецептора формируется весь репертуар клонов, при этом клетки, рецепторы которых способны распознавать эпитопы своих белков, подвергаются апоптозу. Лишь 5% тимоцитов мигрируют в периферические лимфоидные ткани и функционируют как хелперные, регуляторные (Treg) и цитотоксические клетки, однако, до 1-го контакта с АГ они рассматриваются как «незрелые» (naive). После контакта с АГ часть зрелых Т-лимфоцитов формирует клон клеток памяти.

Лимфоциты можно различать фенотипически по наличию на их мембранах кластеров дифференцировки: CD4 — на хелперах и CD8 — на киллерах (в CD классификацию включены минимально антигенные молекулы клеточной мембраны, которые можно идентифицировать с помощью моноклональных антител). Для клетки они выполняют функцию рецепторов к молекулам гистосовместимости MHC. Образование субпопуляций хелперов (Th1, Th2, Th3) осуществляется в периферических лимфоидных органах при участии антигена. Субпопуляции хелперов различаются спектром продуцируемых цитокинов (рис. 1) и, следовательно, эффектами. Хелперы Th1 ответственны за клеточный иммунитет, Th2 — за продукцию антител, Treg и Th3 обеспечивают регуляцию иммунного ответа. В норме в организме имеется баланс между различными субпопуляциями Т-клеток.

Ключевым моментом в индукции специфического (как гуморального, опосредованного антителами, так и клеточного, опосредованного эффекторными клетками) иммунитета является кооперативное взаимодействие презентирующей антиген клетки и Т-лимфоцита (рис. 2). Первое, что обращает на себя внимание, это множество участвующих в контакте молекул. Кроме специфического взаимодействия эпитопа с идиотипом TCR, все остальные участники — неспецифичны, но без их ко-стимулирующего сигнала иммунный ответ не состоится. От них (или от их «хореографии», как было сказано выше) зависит характер иммунного ответа или полная его отмена. Становится понятным множественность механизмов супрессии. Отсутствие любой ко-стимулирующей молекулы (не экспрессируется) или прикрытие ее блокирующим антителом (такие АТ анти-MHC и

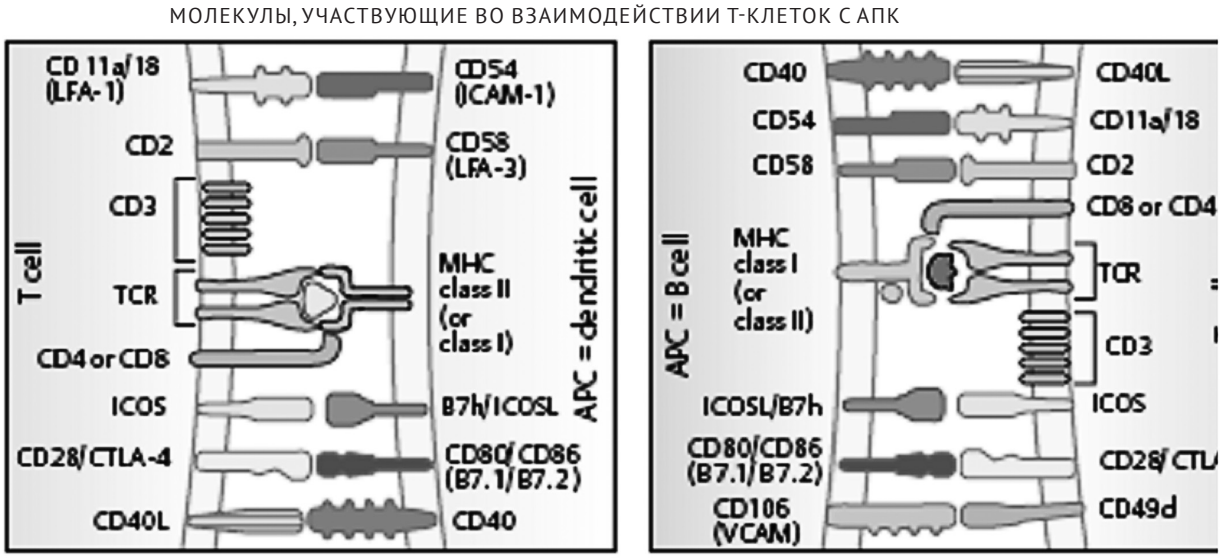

Рис.2. Взаимодействие презентирующей клетки с Т- и В-лимфоцитами

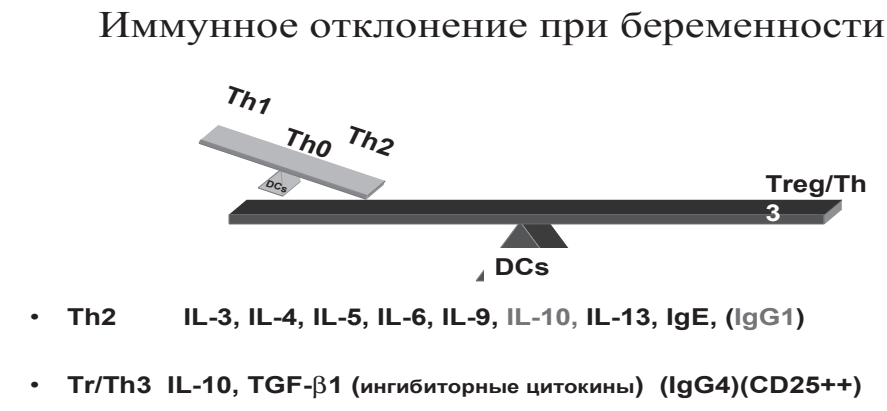

Рис. 3. Взаимодействие презентирующей клетки с Т- и В-лимфоцитами

анти-CD4 обнаружены у беременных) оказывает супрессорное воздействие. Эта изумительная по сложности и одновременно надежности система обеспечивает основную форму иммунного ответа — толерантность иммунной системы матери к антигенам отца. Но это не единственный способ супрессии (рис. 3). Центральной фигурой этого «иммунного синапса» (и первой во времени) является перекрестное связывание TCR (в комплексе с CD4 /CD8) с фрагментом антигена (эпитопом), «упакованным» в МНС-молекулу. Такой антиген называется процессированным в отличие от нативного белка. Дело в том, что все природные белки (в том числе и антитела) в своей структуре содержат много различных антигенных детерминант (эпитопов), к каждой из которых может быть образовано специфическое АТ. Поэтому, антигенпрезентирующая клетка — APC (на рисунке 3 слева — это дендритная клетка, а справа — это В лимфоцит) должна после захвата антигена вырезать из него эпитопы, затем «упаковать» их в собственную МНС -молекулу и экспрессировать этот комплекс на мембране для распознавания эпитопа специфическим рецептором TCR Т-хелпера. Только в таком виде Thα/β хелперы способны «распознать» фрагмент антигена. Итогом такого многокомпонентного активационного сигнала будет продукция клетками-участниками соответствующих цитокинов и экспансия избранного клона. Процесс выбора (селекции) нужного для данного антигена клона хелперов обеспечивает специфичность иммунного ответа.

На правой части рисунка 2 в качестве антигенпрезентирующей клетки выступает В-лимфоцит. Дело в том, что для пролиферации, дифференцировки в плазматические клетки, секретирующие

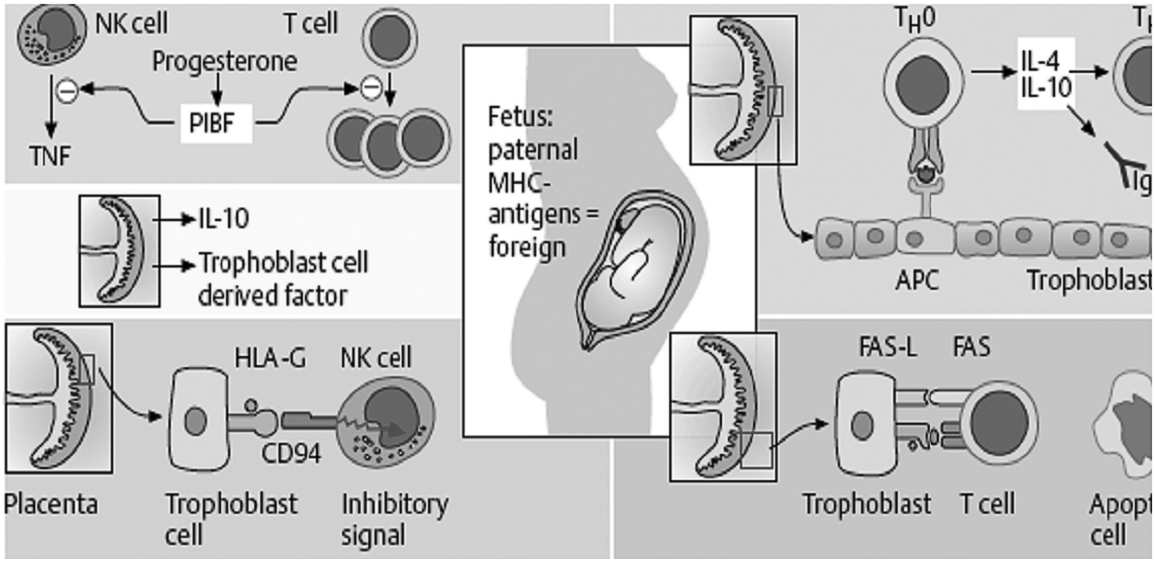

Рис. 4. Механизмы фето-материнской толерантности

АТ соответственно специфичности своего мембранного рецептора, В лимфоцит должен получить два сигнала: один — после присоединения нативного антигена к мембранному иммуноглобулиновому рецептору, а второй — от нужного хелпера. Для этого В-лимфоцит после интернализации антиген-рецепторного комплекса должен процессировать чужеродный белок и презентировать его соответствующему хелперу для получения «помощи» в виде ИЛ2. При отсутствии второго сигнала продукция АТ не состоится.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННОЙ И РОЛЬ ПЛАЦЕНТЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «МАТЬ–ПЛОД»

С момента идентификации цитокинов, продуцируемых различными субпопуляциями хелперов, беременность рассматривалась как Th2-феномен, при котором стимулируется продукция нецитотоксических (блокирующих) антител, синтез цитокинов (интерлейкинов IL3 и IL10, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора GM-CSF), оказывающих благоприятное влияние на рост плаценты и плода. Одновременно подавляется продукция цитокинов, синтезируемых Th1 (рис. 3), однако дальнейшие исследования показали, что на ранних сроках беременности и перед родами требуется присутствие Th1 клеток. Фактор некроза опухоли (TNFα), стимулируемый гонадотропином, играет важную роль в процессах овуляции через индукцию простагландинов и NO, необходимых для разрыва фолликула. IFNγ также стимулирует синтез NO.

Однако эффект данных цитокинов зависит от их концентрации. В больших дозах они подавляют продукцию фолликулостимулирующего гормона, подавляют секрецию прогестерона и ведут к аборту. Роды в соответствии с механизмом отторжения трансплантата реализуются Th1 хелперами. Таким образом, баланс Th1/Th2 определяется стадией беременности [8].

На рисунке 4 представлены пять механизмов фето-материнской иммунологической толерантности. Th2-клеточному иммунному ответу способствуют прогестерон и прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). Этот фактор подавляет пролиферацию лимфоцитов, активацию клеток киллеров и образование ФНО. У женщин, перенесших многочисленные выкидыши, только небольшое количество лимфоцитов секретируют ПИБФ. Прогестерон также снижает экспрессию молекул HLA–II на клетках трофобласта, что препятствует презентации отцовских антигенов и индукции иммунного ответа и провоцирует синтез блокирующих нецитотоксических АТ класса IgG1.

Плацента не имеет классических антигенов HLA класса I (A,B,C), что предотвращает узнавание отцовских антигенов материнскими Т-клетками. Кроме того, на материнской стороне плаценты экспрессируется неклассическая молекула HLA-G (относится к классу HLA 1b), взаимодействие с которой ингибирует NK-киллеры. Еще один защитный механизм состоит в экспрессии Fas-лиганда на трофобластах, что обеспечивает удаление экспрессирующих Fas-активированных Т-лимфоцитов матери через апоптоз.

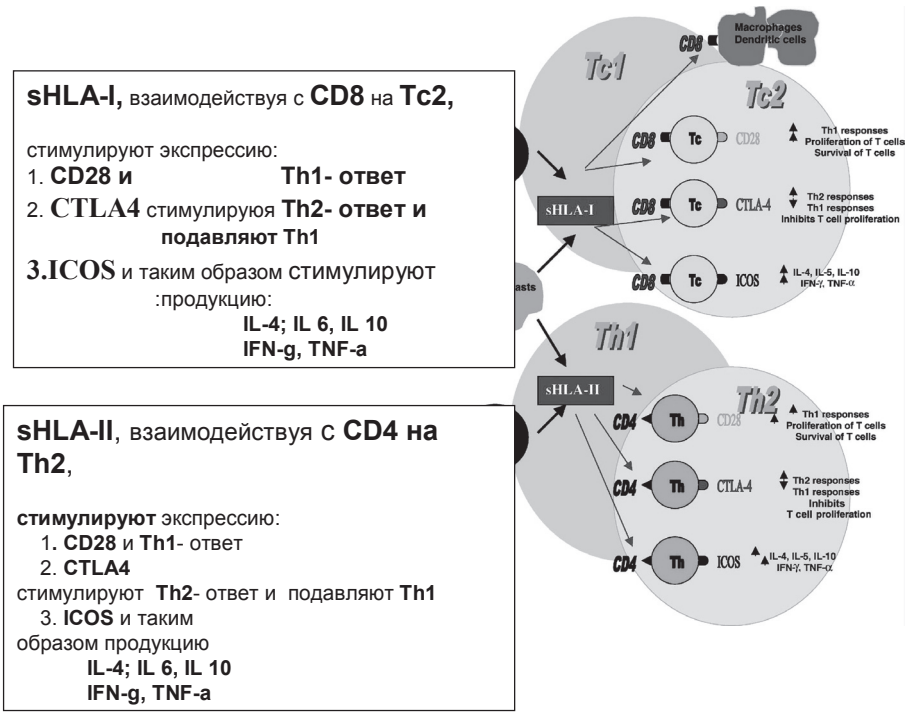

Рис. 5. Модуляция иммунного ответа при беременности молекулами ГКГС I и II

Интересную концепцию выдвинули греческие исследователи [8]. Новая парадигма беременности заключается, по их мнению, в том, что под влиянием ИФγ, «растворимые» молекулы sMHC главного комплекса гистосовместимости I и II классов выполняют функцию иммунологических регуляторов взаимодействия между Th1 и Th2 хелперами. sMHC действительно обнаруживаются в крови здоровых людей, а в повышенных концентрациях — при ВИЧ инфекции и системных аутоиммунных заболеваниях. sMHC-G-2 (изомер) присутствует в крови матери. Показано, что sMHC B7 блокирует Tc (CD8) цитотоксические лимфоциты. При беременности уровень sMHC- I класса повышается в ранние сроки беременности и перед родами. Авторы сделали заключение, что sMHC- I, связываясь с CD8-лимфоцитами, способны через экспрессию ко-стимулирующих молекул влиять на иммунное отклонение и, таким образом, модулировать иммунный ответ (рис. 5).

Иммунологическая перестройка в организме беременной осуществляется при участии гормонов. Большинство гормонов, продукция которых повышается при беременности, супрессируют различные звенья иммунологического процесса. Гормоны: эстриол, ЭСТРОН, прогестерон, ЭСТРАДИОЛ, СТГ, АКТГГ, гидрокортизон, простагландины повышены в разные сроки беременности в десятки раз, особенно эстриол. За 3 недели до родов концентрация их резко снижается. Одновременно повышается содержание Th1 хелперов. Повышенная продукция гормонов с супрессорным эффектом, совпадает с наиболее уязвимыми этапами внутриутробного развития, сменой типа питания, в частности с переходом зародыша на плацентарный тип питания.

Другими неспецифическими механизмами супрессии являются:

1. Продукция α-фетопротеина.
2. Повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), блокирующих FcR на различных типах клеток, участвующих в иммунном ответе.
3. Маскировка антигенов трофобласта гликопротеинами производными нейраминовой кислоты.
4. Наличие слоя фибриноида в синцитии, препятствующего клеточным контактам.
5. Связывание антител групп крови в амниотической жидкости выполняет функцию иммунологического «буфера».

Согласно последним данным, наш организм хранит материнские клетки, полученные в период внутриутробного развития, а организм беременной женщины — клетки плода. Возможно, поступление клеток трофобласта в кровоток матери (выявлены начиная с 4-й недели), а также поступление лимфоцитов матери в организм плода (доказанный факт), то есть клеточный микрохимеризм [10] также принимает участие в обеспечении репродукции.

Таблица 1

Антенатальный онтогенез иммунной системы

Феномен	Срок гестации
Т-л в желточном мешке	на 7-й неделе
Т-л в тимусе (CD7+)	в 8,5 недель
CD4+ и CD8+ лимфоциты выявляются в фетальной печени и селезенке (после эмиграции из тимуса)	на 14-й неделе
CD38+ -незрелая популяция Т-л в селезенке	на 14–20-й неделе
Формирование коркового и мозгового слоев и телец Гассаля	на 12 неделе
Все 3 стадии зрелости тимоцитов	на 14-й неделе
Максимум эмиграции из тимуса	3-й триместр
Экспрессия HLA 2 класса на АПК тканей плода	12-я неделя
Синтез IgM	на 10-й неделе
Синтез IgG	на 12-й неделе
Синтез IgA	на 30-й неделе
Синтез IgE	на 11-й неделе

АНТЕНАТАЛЬНЫЙ ОНТОГЕНЕЗ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА

Плод является активным участником в реализации программы развития. Онтогенез иммунной системы плода свидетельствует о том, что иммунокомпетентные клетки плода к 15-й недели беременности присутствуют в периферических лимфоидных органах и он даже способен к синтезу иммуноглобулинов (табл. 1). Однако кооперативное взаимодействие клеток в иммунном ответе и продукция ряда цитокинов гораздо ниже, чем у взрослого человеком. С этим связывают низкую Т-клеточную цитотоксичность. Отсутствие клеток памяти и преобладание антигенно наивных Т-лимфоцитов частично объясняет сниженную реакцию ГЗТ, однако здоровый новорожденный уже способен адекватно отвечать на вакцинацию BCG.

Оценивая состояние иммунной системы плода и потенциальную возможность ее созревания (например, при внутриутробном инфицировании), нужно помнить о целесообразности поддержания супрессорной направленности иммунитета, предотвращающей преждевременные роды. Среди хелперов в крови новорожденного преобладают Th2 хелперы.

Важно помнить, что трансплацентарно поступающий IgG матери, не только обеспечивает специфический пассивный иммунитет, но и осуществляет неспецифическую супрессию иммунной системы, а также является источником (при катаболизме IgG) тафцина (тимопоэтин-подобного стимулятора).

Отсутствие свободного транспорта IgM от матери (к тому же классу относятся естественные материнские антитела, в том числе групповые изогемагглютинины) предотвращает ГБН по АВО в случае гетероспецифической (разные группы крови матери и ребенка) беременности. Низкий уровень пропердина «уравновешивается» высокой концентрацией лизоцима.

НАРУШЕНИЕ НОРМАЛЬНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

Нарушение нормальных иммунологических взаимоотношений в системе **МАТЬ — ПЛАЦЕНТА — ПЛОД** ведет к прерыванию беременности на различных сроках, недонашиванию, порокам развития, эндокринопатиям, нарушению иммунологического созревания плода и, следовательно, к иммунологической недостаточности в неонатальном периоде, повышенной чувствительности к гнойно-септическим инфекциям. Иммунологические механизмы участвуют в патогенезе **ГЕСТОЗА**, а также ответственны за изоиммунные гемолитические анемии, нейтропении и тромбоцитопении. Нами было показано участие эндотоксина грамотрицательных бактерий (его источником является кишечник матери на фоне гипоксического синдрома) в патологии внутриутробного развития и гестозе [7]. Позднее эти данные на большом клиническом материале подтвердила Н. Н. Ахмина.

Аутоиммунные заболевания матери могут проявиться у новорожденных в виде транзиторных иммунопатологических синдромов (рис. 6). При иммунной тромбоцитопенической пурпуре аутоантитела против гликопротеинов тромбоцитов, попадая к плоду могут вызвать геморрагический синдром и внутричерепное кровоизлияние. Ауто-

Рис. 6. Аутоиммунные синдромы новорожденных

иммунный тиреоидит матери и продуцируемые ею иммуноглобулины, блокирующие связывание тиреотропного гормона (TBII) с рецептором на тироцитах, могут стать причиной транзиторного гипотиреоза у новорожденных. Тиреостимулирующие антитела матери с болезнью Гревса могут вызвать транзиторный гипертиреоз у ребенка. Аутоантитела матери, блокирующие ацетилхолиновый рецептор, могут быть ответственны за синдром миастении у новорожденных.

Антикардиолипиновые антитела матери при транспорте через плаценту способны вызвать тромбозы и геморрагические осложнения у новорожденных. Матери, страдающие системной красной волчанкой (СКВ), могут транспортировать антитела, приводящие к развитию у младенца СКВ-синдрома.

Заключение. Сложность иммунологических механизмов обеспечения репродукции, их дублирование обеспечивают надежность функциональной системы мать–плацента–плод. Нарушения иммунологических взаимоотношений между матерью и плодом являются ведущим звеном патогенеза многих форм патологии беременности, в значительной мере определяют течение перинатального периода развития ребенка и, возможно, всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурместер Г. Р. Наглядная иммунология. Г.-Р., А. Пецутто; Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2007. — 320 с.: ил. (Наглядная медицина).
2. Волкова Л. С. Изучение иммунобиологических взаимоотношений матери и плода //Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. — М., 1956/
3. Вязов О. Е. Иммунология эмбриогенеза. — М.: Медгиз, 1962. — 328 с.
4. Кульберг. А. Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы. — М.: Медицина, 1975. — 199 с.
5. Нельсон Дж. Ли. Твои клетки — мои клетки. В мире науки [05] 2008. — С. 55–61.
6. Шабалов Н. П, Шабалова Н. Н. Иммунологические взаимоотношения матери и плода // Вопросы охраны материнства и детства. — № 11. — 1987. — С. 68–72.
7. Шабалова Н. Н. Эндотоксин грамотрицательных бактерий в патогенезе нарушений внутриутробного развития плода // Сб. научных трудов под редакцией Н.П. Шабалова. — Л., 1988. — С. 111–116.
8. Athanassakis I., Vassiliadis S. .Interplau between T helper type 2 cytokines and soiuble major histocompatibility complex molecules: cytokinea paradigm in pregnancy// Immunology. — 2002. — Vol. 107. — P. 281–287.
9. González N. C., Chairez J. A., Cueto S. M.. Immunology of the fetal-maternal relationship // Nacional Siglo XXI. — México, 2003.
10. Veenstra van Nieuwenhoven A. L., Heineman M. J., Faas M. M. The immunology of successful pregnancy. //Hum Reprod Update. — 2003 Jul–Aug; -9(4) — P. 347–357.
11. Wegmann T. G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T. R. Bidirectional cytokine interaction in the materno-fttal relatioship: successful allopregnancy is aTh2 phenomenon // Immunol Tuday. — 1993. — Vol. 14. — P. 353–355.

IMMUNOLOGIC MECHANISMS SUPPORTING REPRODUCTION AND CONSEQUENCES OF THEIR IMPAIRMENT

Shabalova N. N.

◆ **Resume.** Immunologic mechanisms are responsible for non-rejection of the embryo as well as for realization of its entire development program. The immune system is realizing this through physiologic regulation mechanism. The role of placenta in maintaining the immune interrelations in "mother-foetus" system is unique. Foetus is also an active participant in realization of development program.

◆ **Key words:** immune mechanisms, pregnancy, mother-foetus, allograft, immuneregulation

◆ Информация об авторах

Шабалова Нина Николаевна — к. м. н., доцент. ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России. Кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: nnshabalova@mail.ru.

Shabalova Nina Nikolaevna — MD. PhD, Assoc. Professor, Cand. Med. Sci. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russion Federation Ministry of Health and Welfare.
2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: nnshabalova@mail.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописей». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Фотографии, слайды, негативы и рисунки, выполненные на прозрачной пленке, следует поместить в отдельный конверт из плотной бумаги. Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;

6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

3) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

5) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

6) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

8) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуемые разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). **Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.**

Суммарный объем. Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках)**:**

1. **Заглавие**, точно отражающее содержание статьи.
2. **Фамилии, имена и отчества авторов.**
3. **Должность, звание, ученая степень каждого автора.**
4. **Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.**
5. **Резюме** (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках)**. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.
6. **Ключевые слова (на русском и английском языках):** от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Список литературы составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в пристатейном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика. — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курышева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открытоугольной глаукомой: Автореф. дис. … канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы.— Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В.* и др. Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capcule opacification // Condress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокипец А. Т.* Применение этилендиаминтетрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии. — 2008. — URL: http://www.oftalmika.com/stat_lentovid.html (дата обращения: 17.09.08).

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в Редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.

Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru.