2015
ТОМ VI
Выпуск 3

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Ю. В. Наточин
Уроки педиатрии физиологу и физиологии педиатру 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С. В. Гречаный
Риск употребления конкретного вида психоактивного вещества с вредными последствиями у подростков с расстройствами поведения 16

Г. О. Багатурия, А. Ф. Романчишен
Паллиативные операции при местно-распространенном раке щитовидной железы 24

С. М. Лазарев, Е. Ю. Лазарева
Моделирование закрытия дефектов межпредсердной перегородки сердца 29

С. А. Магомедова, М. А. Адилова, Г. А. Гипаева
Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных различными формами бруцеллеза 36

Н. В. Скрипченко, Е. В. Пронина, Т. Г. Лепихина, О. Н. Владимирова, М. В. Иванова, Н. В. Гончар, Л. Г. Горячева, М. К. Бехтерева, И. В. Бабаченко
Медицинская реабилитация детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний в свете представлений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья 41

Н. Ю. Коханенко, К. В. Павелец, Ю. В. Радионов, Ю. Н. Ширяев, Н. Ю. Борисова
Исследование качества жизни пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции и панкреатодуоденальной резекции с сохранением привратника в разные сроки после операции 48

А. В. Дробленков, А. В. Пивнев, В. А. Пыжов, И. П. Буткевич, В. А. Михайленко, Т. Н. Шимараева
Реактивные изменения нейронов большого серотонинергического ядра шва после экспериментального стресса в новорожденном периоде и терапии буспироном 52

И. В. Зарубина, Г. В. Бузник, П. Д. Шабанов
Нейропротекторные эффекты кортексина и ишемическое прекондиционирование 56

Ю. Н. Ходулева, З. П. Асауленко, А. А. Байрамов, И. Л. Никитина, А. В. Дробленков
Дегенеративные изменения нейронов медиального аркуатного гипоталамического ядра в модели мужского гипогонадизма 62

EDITORIAL

Yu. V. Natochin
Lessons of pediatrics to physiologist and physiology to pediatrician 4

ORIGINAL PAPERS

S. V. Grechanyi
Risk of harmful use of a particular type of psychoactive substance in adolescents with conduct disorders 16

G. O. Bagaturiya, A. F. Romanchishen
Palliative surgery in locally advanced thyroid cancer 24

S. M. Lazarev, Ye. Yu. Lazareva
Modeling to close of interatrium septum defects of the heart 29

S. A. Magomedova, M. A. Adilova, G. A. Gipaeva
The functional state of cardiovascular system in patients with different forms of brucellosis 36

N. V. Skripchenko, E. V. Pronina, T. G. Lepikhina, O. N. Vladimirova, M. V. Ivanova, N. V. Gonchar, L. G. Goryacheva, M. K. Bekhtereva, I. V. Babachenko
Medical rehabilitation of children reconvalescent from infectious diseases according to the international classification of impairments, disabilities and handicaps 41

N. Yu. Kokhanenko, K. V. Pavelets, Yu. V. Radionov, Yu. N. Shiryaev, N. Yu. Borisova
Quality of life after Whipple pancreatoduodenectomy and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a comparative study 48

A. V. Droblenkov, A. V. Pivnev, V. A. Pyzhov, I. P. Butkevich, V. A. Mikhaylenko, T. N. Shimaraeva
Reactive changes in neurons of the raphe serotonergic ом nucleus of after experimental stress in the neonate period and buspirone therapy 52

I. V. Zarubina, G. V. Buznik, P. D. Shabanov
Neuroprotective effects of cortexin and ischemic preconditioning 56

Yu. N. Khodulaeva, Z. P. Asaulenko, A. A. Bayramov, I. L. Nikitina, A. V. Droblenkov
Degenerative changes of the Medial arcuate hypothalamic nucleus neurons in the male hypogonadism model 62

Pediatrician [Pediatr (Sankt-Peterburg)]

Е. С. Усенбеков, О. О. Жансеркенова, Ш. Н. Касымбекова, С. Т. Сиябеков, И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, В. П. Терлецкий, С. Н. Прошин
Идентификация скрытого нарушения свертывания крови (дефицит XI фактора) методом полимеразной цепной реакции (экспериментальное исследование).....69

E. S. Usenbekov, O. O. Zhanserkenova, Sh. N. Kasymbekova, S. T. Siyabekov, I. V. Sobolev, R. I. Glushakov, V. P. Terletskiy, S. N. Proshin
Identification of concealed disturbance of blood coagulation (deficiency of factor XI) by polymerase chain reaction (experimental study) 69

В. В. Воробьева, П. Д. Шабанов, С. Н. Прошин
Коррекция митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов кролика с помощью субстратных антигипоксантов.....74

V. V. Vorob'eva, P. D. Shabanov, S. N. Proshin
Correction of mitochondrial dysfunction of rabbit cardiomyocytes using substrate antihypoxants 74

В. В. Востриков
Гипоксен в терапии астенического состояния при алкогольной зависимости.....81

V. V. Vostrikov
Hypoxenum in therapy of asthenic condition of alcohol abuse 81

Н. С. Тагиров, А. П. Трашков, Л. Д. Балашов, Н. А. Балашов
Роль андрогенного дефицита в развитии мочекаменной болезни на этиленгликолевой экспериментальной крысиной модели 86

N. S. Tagirov, A. P. Trashkov, L. D. Balashov, N. A. Balashov
The role of androgenous deficiency in the development of urolitiasis in experimental ethylenglycol rat model 86

◆ ОБЗОРЫ

Н. К. Залетова, А. Б. Чухловин, А. Т. Третьяк, Л. П. Востокова, Е. А. Корниенко
Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей 91

Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук
Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых.....98

Л. П. Чурилов, В. И. Утехин
Метаболическая логистика стресса, сахарный диабет и труды Бернардо Альберто Усая 104

Р. И. Глушаков, О. В. Власьева, И. В. Соболев, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская
Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии (обзор литературы).....112

◆ REVIEWS

N. K. Zaletova, A. B. Chukhlovin, A. T. Tretjak, L. P. Vostokova, E. A. Kornienko
Genetic factors modifying response to glucocorticoid treatment in chronic pediatric inflammatory bowel diseases 91

E. V. Esaulenko, A. A. Sukhoruk
Liver transplantation in children and adults 98

L. P. Churilov, V. J. Utekhin
The metabolic logistics of stress, diabetes mellitus and works by Bernardo Alberto Houssay 104

R. I. Glushokov, O. V. Vlaseva, I. V. Sobolev, S. N. Proshin, N. I. Tapil'skaya
Thyroid status as prognostic marker in oncology.....112

◆ МЕТОДИКИ ПРЕПОДАВАНИЯ

А. В. Гостимский, Ю. В. Кузнецова, О. В. Лисовский
Организация симуляционного обучения в СПбГПМУ ...118

◆ TEACHING METHODS

A. V. Gostimskiy, Yu. V. Kuznetsova, O. V. Lisovskiy
Organization of a simulation study in SPbSPMU.....118

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е. А. Шлойдо, И. А. Пятериченко, В. В. Зверева, Ю. Р. Ковалев, А. В. Сизов
Эндоваскулярные методы лечения у пациента с сочетанной патологией 123

◆ CLINICAL CASE

E. A. Shloydo, I. A. Pyaterichenko, V. V. Zvereva, Yu. R. Kovalev, A. V. Sizov
Endovascular treatment in patients with combined pathology.....123

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 129

◆ INFORMATION

Rules for authors 129

Рецензируемый научно-практический журнал

ПЕДИАТР

Pediatrician

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-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-53483 от 29 марта 2013 г.

Проект-макет: Фролов В. Н.

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

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

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru
Статьи просьба направлять по адресу:
scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg,
194100, Russia.
Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.
E-mail: **scrcenter@mail.ru** .

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.
Тираж до 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Издательство Н-Л».
Отпечатано ООО «Светлица»,
199106, Санкт-Петербург,
Московское шоссе, 25. Заказ 265.
Подписано в печать 03.12.2015.

На обложке — фрагмент скульптуры «Доктор и больной», автор — академик И.Я.Гинцбург (1859–1939), добрый друг Юлии Ароновны Менделевой (ректора ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 гг. и ее семьи).

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

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
д. м. н., профессор **А. А. Баранов**
чл.-корр. РАН, 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. пс. 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 **Ф. Бистони** (Италия)
профессор **Н. Татевиан** (США)

Editorial Board:
Head Editor
Professor **V. V. Levanovich**, MD, PhD
Deputy Head Editor
Professor **R. A. Nasyrov**, MD, PhD
Deputy Head Editor
Professor **Yu. S. Alexandrovich**, MD, PhD
Leading Editor
Professor **A. G. Vasiliev**, MD, PhD
Technical Editor
M. A. Pakhomova

Member of Russian Academy of Sciences
Professor **A. A. Baranov**, MD, PhD
Member by correspondence of RAS Professor
L. S. Namazova-Baranova, MD, PhD
Professor **L. V. Erman**, MD, PhD
Professor **V. G. Chasnyk**, MD, PhD
Professor **G. A. Novik**, MD, PhD
Professor **E. M. Bulatova**, MD, PhD
Professor **A. V. Gubin**, MD, PhD (Kurgan)
Professor **L. A. Zhelenina**, MD, PhD
Professor **N. D. Savenkova**, MD, PhD
Professor **D. S. Korostovtsev**, MD, PhD
Professor **E. A. Kornienko**, MD, PhD
Professor **E. N. Imyanitov**, MD, PhD
Professor **V. N. Timchenko**, MD, PhD
Professor **V. I. Oryol**, MD, PhD
Professor **I. B. Osipov**, MD, PhD
Professor **I. A. Komissarov**, MD, PhD
Professor **V. G. Bairov**, MD, PhD

Editorial Counsil:
Assoc. professor **N. S. Abdukaeva**, PhD
Professor **V. A. Averin**, PhD
Professor **V. V. Brzhesky**, MD, PhD
Professor **E. I. Val'kovich**, MD, PhD
Professor **S. N. Gaydukov**, MD, PhD
Professor **V. I. Gordeev**, MD, PhD
Professor **I. A. Gorlanov**, MD, PhD
Assoc. professor **S. V. Grechany**, MD, PhD
Professor **A. Grom**, MD, PhD (USA)
Professor **V. I. Guzeva**, MD, PhD
Professor **Yu. A. Gurkin**, MD, PhD
Professor **L. A. Danilova**, MD, PhD
Professor **P. Sauer**, MD, PhD (Netherland)
Professor **N. R. Karelina**, MD, PhD
Assoc. professor **A. G. Klimov**, MD, PhD
Professor **A. M. Korolyuk**, MD, PhD
Professor **Yu. V. Lobzin**, MD, PhD
Professor **M. E. Lozovskaya**, MD, PhD
Professor **S. A. Lytaev**, MD, PhD
Professor **V. G. Mazur**, MD, PhD
Professor **G. L. Mikirtichan**, MD, PhD
Professor **I. B. Mikhailov**, MD, PhD
Professor **Yu. V. Natochin**, MD, PhD
Professor **S. Nekhai**, MD, PhD (USA)
Professor **A. B. Pal'chik**, MD, PhD
Professor **E. V. Sinel'nikova**, MD, PhD
Professor **G. A. Suslova**, MD, PhD
Professor **L. V. Tyrtova**, MD, PhD
Professor **E. A. Tsvetkov**, MD, PhD
Professor **V. K. Yuriev**, MD, PhD
Professor **F. Bistoni**, MD, PhD (Italy)
Professor **N. Tatevian,** MD, PhD (USA)

УДК: 612+616

УРОКИ ПЕДИАТРИИ ФИЗИОЛОГУ И ФИЗИОЛОГИИ ПЕДИАТРУ

© Ю. В. Наточин

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Проанализированы итоги совместных исследований и способы решения трудных проблем патогенеза и лечения пациентов в отделении нефрологии и пульмонологии. Работа выполнялась более 40 лет совместно сотрудниками Педиатрического университета и Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН. Основное внимание в статье уделено обсуждению вопроса о мотивации выбора темы работы и поиска способов лечения детей на основе данных фундаментальных исследований. Установлена парадоксальная картина — во время эпизода ночного энуреза у детей растет диурез, но одновременно повышается реабсорбция осмотически свободной воды; выяснена природа этого парадокса; применение десмопрессина и диклофенака в зависимости от формы заболевания обеспечивало лечение ночного энуреза. Впервые применен зеленый флюоресцентный белок для изучения всасывания нерасщепленных белков в кишке, показана роль почек в метаболизме белков, их значение в перераспределении аминокислот в организме. Выяснена эффективность диуретиков при формировании функции почек у детей разного возраста, установлена причина рефрактерности почек к фуросемиду при ХПН. Измерение соотношения выделения фуросемида и ионов Na при ХПН показало, что в основе меньшей реакции почек на ту же дозу диуретика лежит не изменение состояния Na,K,2Cl-котранспортера при ХПН, а уменьшение доставки диуретика к месту действия. Разработан эффективный способ лечения с повышением доставки фуросемида в просвет толстого восходящего отдела петли Генле. Синтезирован аналог нонапептида, который по силе натрийуретического эффекта превосходит действие фуросемида в эквимолярной дозе более чем в 50 000 раз. Показано клиническое значение неадекватного антидиуретического статуса у детей при тяжелых формах пневмонии. По итогам этих исследований защитили диссертации выпускники Педиатрической академии Л. П. Перешеина, Л. Н. Кошелева, Е. А. Жуковская, В. В. Архипов, А. А. Кузнецова, Т. А. Канашкина, А. С. Марина, М. В. Бурмакин и др.

Ключевые слова: ночной энурез; педиатрия; пневмония; почка; физиология.

LESSONS OF PEDIATRICS TO PHYSIOLOGIST AND PHYSIOLOGY TO PEDIATRICIAN

© Yu. V. Natochin

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Abstract. The results of joint studies and approaches to solve difficult problems of pathogenesis and treatment of patients in the departments of nephrology and pulmonology were analyzed. The studies have been done over 40 years in common by workers of Pediatric University and Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences. The paper is focused on the discussion of choice motivation of research issue and approaches of treatment based on fundamental investigations. The paradoxical phenomenon is revealed — in patients with nocturnal enuresis diuresis increased simultaneously with the rise of solute free water reabsorption. The essence of this phenomenon is established, the use of desmopressin or diclofenac in dependence of disease form ensured treatment of nocturnal enuresis. Green fluorescent protein is applied for study of absorption of native proteins in the intestine, the role of kidneys in protein metabolism and in redistribution of the amino acids in the body was shown. The efficacy of diuretics during the development of renal function is ascertained in children of different age; the cause of renal refractoriness to furosemide in patients with chronic renal failure is established. Measuring the ratio of furosemide/sodium excretion in patients with chronic renal failure showed that the reduction in diuretic delivery to site of action but not the defect of Na,K,2Cl-cotransporter underlay the lower renal response to the same dose of the drug. The effective treatment based on increase in furosemide delivery to thick ascending limb of Henle loop is developed. The new nonapeptide analogue is synthesized; its natriuretic effect is 50 000-fold greater than action of furosemide. The clinical significance of inadequate

antidiuretic state in children with severe pneumonia is shown. As a result of these studies, graduates of Pediatric University L. P. Peresheina, L. N. Kosheleva, E. A. Zhukovskaya, V. V. Archipov, A. A. Kuznetsova, A.A. Kanashkina, A. S. Marina, M. V. Burmakin and others defended theses.

Key words: kidney; physiology; pneumonia; nocturnal enuresis; pediatrics.

Круг проблем педиатрии, которые решают сотрудники Педиатрического университета, исключительно широк; часть работ выполняется самостоятельно, некоторые из них совместно с представителями других научно-исследовательских учреждений. Примером может служить недавно опубликованная на страницах журнала «Педиатр» статья о вкладе профессора Альберта Вазгеновича Папаяна в развитие многих направлений отечественной педиатрии [7]. В настоящей работе будут рассмотрены проблемы взаимоотношения фундаментальной науки и клиники детских болезней, касающиеся нефрологии, пульмонологии, аллергологии, эндокринологии. Внимание будет уделено не пересказу или перечислению работ, их итогов, а обсуждению вопросов мотивации, рождения идей и способов решения трудных проблем патогенеза и лечения рассматриваемых форм патологии. Любой интеллектуальный труд, оригинальная статья, обзор литературы обязательно несут в себе в разной степени выраженную степень субъективизма. Он находит выражение в характере изложения, подаче материала, отборе цитируемых источников, не говоря об оценочных суждениях. Но публикация объективно отражает авторскую точку зрения, добавляя неведомые ранее детали, раскрывая логику мысли, форму реализации замысла, если автор был носителем идеи исследования. Убежден, что совместное изучение обеспечивает большую вероятность получения реального результата, поскольку в работе сочетается глубокое понимание функции, которое дает знание физиологии процесса, и тонкое чутье клинициста, богатый опыт и интуиция которого позволяют охватить многие грани явления.

Одна из задач физиологии человека состоит в выяснении особенностей становления и осуществления функций в процессе развития, у детей разного возраста, оценка влияния возрастных особенностей на течение патологического процесса. В этой статье приведены результаты изучения некоторых проблем педиатрии, и они не только касаются итогов исследований, но и являются попыткой проникнуть в мотивацию проведения совместных работ сотрудников Педиатрического университета и физиологов Академии наук, взаимодействию тех, кто повседневно занимается проблемами педиатрии и физиологии, поиску путей повышения эффективности сотрудничества, возможности вовлечения в эту сферу жизни новых заинтересовавшихся интернов, ординаторов, клиницистов.

Необходимость проникновения в механизмы осуществления функций живых организмов осознавалась выдающимися врачами со времен античности. Формирование физиологии как самостоятельного направления науки произошло в XVII в. и было связано с работами У. Гарвея, когда исследования стали выполняться с применением строгих правил экспериментального подхода для получения воспроизводимых результатов. С тех пор непрестанно шло углубление представлений о механизмах физиологических функций, формирование все новых ветвей физиологии как науки. В XIX и XX веках понимание природы функций обогатилось знанием своеобразия их осуществления на разных этапах индивидуального развития живых организмов, поиску подходов для понимания особенностей их нарушения в зависимости от возраста, были сформулированы общие закономерности онтогенеза, дано четкое определение биогенетического закона. Оказалось, что имеется сходство становления функций в историческом (филогенез) и индивидуальном (онтогенез) развитии существ. Более того, выяснилось, что повреждение функциональных отправлений при ряде форм патологии возвращает систему на более ранние уровни развития, наблюдается деградация функциональных отношений [12].

Исторически в отношении эволюции строения, анатомии организмов обобщения были сделаны уже в первой половине XIX в., а применительно к эволюции функций они стали формулироваться во второй половине XIX в. и начале XX в. После появления «Происхождения видов» Ч. Дарвина, уже в 60-е гг. XIX в., в работах Д. Писарева, Э. Геккеля новые аргументы получила и эволюционная идея, и биогенетический закон. Накапливались факты и к концу первого десятилетия XX века в Кембридже К. Люкас высказывает положение о взаимоотношениях филогенеза и онтогенеза как важнейших методов для получения фактов обоснования закономерностей эволюции физиологических функций. К этому времени относится и знакомство Л. А. Орбели с К. Люкасом. Завершив курс обучения в Военно-медицинской академии с отличием, Орбели получает право на зарубежную стажировку и направляется в ряд стран Европы для посещения физиологических лаборато-

рий. Англия, Кембридж стали одной из остановок на этом пути. Леона Абгаровича увлекли мысли К. Люкаса о соотношения онтогенеза и филогенеза. Орбели вспоминает об этом почти полвека спустя в своем докладе «Основные задачи и методы эволюционной физиологии», прочитанном на 1-м совещании по эволюционной физиологии 7 марта 1956 в Ленинграде. В нем Леон Абгарович упомянул работы покойного английского физиолога Кейта Люкаса, который в 1908 г. высказал горькое сожаление, что не уделяется должного внимания изучению возникновения и происхождения функций [12]. Во время этой командировки Орбели едет в Италию на Неаполитанскую биологическую станцию, где проводились сравнительно-морфологические и сравнительно-физиологические исследования, много лет спустя там мне довелось видеть сохранившуюся запись об этом его посещении. Накопление все новых фактов позволяет утверждать, что имеется глубокая связь между формированием функций в историческом и индивидуальном развитии организмов, это обусловило создание нового направления в физиологии — эволюционной физиологии. В 1956 г. в Выборгском районе Ленинграда был организован новый институт, построены корпуса Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР, организатором которого и первым директором стал Л. А. Орбели.

За несколько десятилетий до этого события тоже на Выборгской стороне в первой трети XX в. создается крупный центр обследования и разработки методов лечения детей. В 1932 г. завершается его преобразование в институт и он становится высшим медицинским учебным заведением — Больница-медвуз. В марте 1932 г. в институт пришли студенты, открыты теоретические и клинические кафедры для подготовки врача-педиатра, иными словами, организован первый в стране Педиатрический медицинский институт [13]. Трудами выдающихся представителей медицины обосновывается необходимость создания оригинальной системы не только лечения, но и изучения здорового и больного ребенка. В 1932 г. руководитель Института, Ю. А. Менделева, для создания кафедры нормальной физиологии приглашает ученика акад. Л. А. Орбели, профессора Александра Григорьевича Гинецинского (1895–1962) [8]. С первых шагов развития Института было заложено понимание необходимости тесного взаимодействия фундаментальной науки, физиологии и клинических дисциплин. И особенно важно, что изначально было выражено стремление к поддержанию высокого нравственного уровня коллектива, что служит одной из традиций физиологической школы И. П. Павлова, коллективов, руководимых его учеником и преемником Л. А. Орбели, присуще и физиологическим учреждениям нашего города, и Ленинградскому педиатрическому медицинскому институту.

Именно это сочетание высокой планки науки и высших нравственных принципов нашло выражение и помогло сгладить и преодолеть многие беды блокады, тех жестоких потрясений, с которыми встретилась и наука, и медицина в середине XX в. В 1950 г. состоялась научная сессия, посвященная физиологическому учению И. П. Павлова, вскоре много имен выдающихся представителей медицины было вовлечено в «дело врачей». Административные решения по итогам так называемой павловской сессии привели к тому, что академик Л. А. Орбели был уволен с поста директора Физиологического института им. И. П. Павлова АН СССР, член-корреспондент АМН СССР А. Г. Гинецинский тогда же в 1950 г. был снят с должности заместителя директора по научной работе того же Института, а год спустя и с должности зав. кафедрой нормальной физиологии в Педиатрическом медицинском институте. Он вынужден был уехать в Сибирь, вначале предполагалось в Красноярск, но он получил кафедру в Новосибирске по приглашению бывшего сотрудника Педиатрического института, а в те годы проректора Новосибирского государственного медицинского института проф. К. В. Ромодановского [8]. В этой, казалось бы, обстановке безысходности не перевелись смелые и благородные личности. Профессор Педиатрического института акад. АМН СССР А. Ф. Тур протянул руку помощи Л. А. Орбели, на базе его кафедры была разработана и реализована программа совместных клинико-физиологических исследований [2]. Она касалась изучения развития функций мозга ребенка, очевидно в этом были заинтересованы и клиницисты, и физиологи. Базой для проведения этих работ стала кафедра госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института, которую в 1939 г. организовал А. Ф. Тур.

Сотрудничество физиологов школы Л. А. Орбели и педиатров ряда кафедр Педиатрического института, ныне Педиатрического университета, охватывает длительный период. В совместных работах в 30–40-е гг. участвовали А. Г. Гинецинский и члены его кафедры (М. Г. Закс, М. М. Соколова и В. Ф. Васильева) [8] (рис. 1). Прошли два десятилетия и в начале 70-х гг. возобновились совместные исследования физиологов Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова и клиницистов Ленинградского педиатрического медицинского института, они были осуществлены кафедрой факультетской педиатрии и Лабораторией физиологии

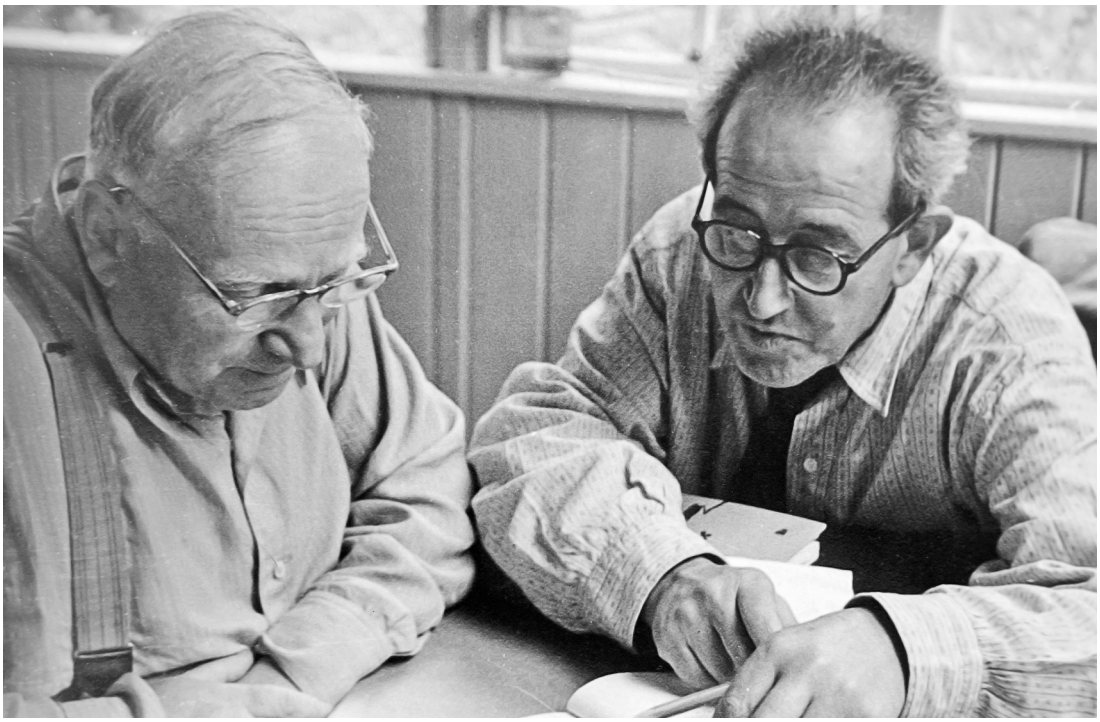


Рис. 1. Зав. кафедрой нормальной физиологии профессор А. Г. Гинецинский и профессор кафедры М. Г. Закс

почки и водно-солевого обмена. Были начаты работы в области педиатрической нефрологии, руководство клинической частью осуществляли вначале профессор Александра Антоновна Валентинович, затем очень активно стали развиваться эти исследования, когда кафедру возглавил профессор Альберт Вазгенович Папаян (рис. 2), а после 2002 г. их продолжает профессор Надежда Дмитриевна Савенкова. За прошедшие 4 десятилетия были выполнены многие совместные исследования, в итоге защитили диссертации Л. П. Перешеина, Л. Н. Кошелева, Е. А. Жуковская, В. В. Архипов, А. А. Кузнецова и др. Главное — ясное понимание перспектив работы при совместном научном поиске клинициста и физиолога.

Обсудим содержание некоторых работ, чтобы была ясна эффективность совместной работы при главенстве развивающейся, разрабатываемой научной идеи. Аннотация исследований, пересказ содержания в наш век моментального получения информации с помощью электронных средств быстро прочитать оригинальную работу. Но есть еще одна область, которая интересна читателю и не повторяет сказанного выше. Это проникновение в тайны зарождения проблемы, выяснение как появилась, родилась идея работы, развивалась мысль, этого не найдешь в сухом, тщательно отредактированном тексте опубликованных статей. Выдающийся историк, наш современник, профессор Э. И. Колчинский в своих воспоминаниях [4] рассказывает, как в 1989 г. к нему обратился член-корреспондент АН СССР Ю. И. Полянский, один из наиболее ярких биологов XX в., с просьбой дать рецензию

Рис. 2. Зав. кафедрой факультетской педиатрии профессор А. В. Папаян

на рукопись его книги «Годы прожитые». Э. И. Колчинский высказал ряд замечаний, Ю. И. Полянский согласился с ними и просил стать редактором написанной им книги. Но Э. И. Колчинский привел доводы, что историк будет тщательно исправлять даты, менять оценку событий в соответствии с архивными источниками, изменится стиль, исчезнет авторский почерк. Ю. И. согласился с аргументами Э. И. и рукопись была издана в исходном виде. Эту историю казалось важным вспомнить в начале этой статьи, учитывая нестандартный вариант предлагаемого читателю текста. В последние годы появились новые обобщения, касающиеся становления и в большей степени истории, первых шагов педиатрического института (ныне университета) в нашей стране, формирования одной из ведущих педиатрических школ Ленинграда. Они представляют собой взаимозависимые грани единого образа — наука, обучение, клиника. Во всех случаях ум, талант, душевные качества создателей педиатрического храма, имея в виду храм науки, больницу и высшую школу — все определяли выдающиеся личности, отдавшие силы и талант созданию высшей школы педиатрии. Формальные сведения можно найти в информационных изданиях, энциклопедиях, но зачастую хочется понять как возникала мысль, как она преображалась в ходе исследования, как сделать ее доступной врачам других специальностей и студентам, каким образом лучше изложить ее в лекции, и наконец, постичь, как сложившаяся система взаимоотношений сотрудников двух учреждений могла быть воспроизводимой и эффективной, каким образом в течение более четырех десятилетий взаимодействуют педиатры кафедры факультетской педиатрии Педиатрического университета и физиологи лаборатории физиологии почки Института им. И. М. Сеченова. Несколько примеров такого подхода представлены ниже.

НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ У ДЕТЕЙ

Эта форма патологии весьма распространена. В ряде стран заболевание встречается у 28 % детей в возрасте от четырех лет до подросткового периода, оно неприятно, отражается на психическом состоянии, разных сторонах жизни ребенка. Клиника заболевания относительно очевидна, во время глубокого сна ночью происходит непроизвольное мочеиспускание. По медицинским канонам при этой форме патологии пациенты чаще обращаются к урологу, неврологу, реже к нефрологу. Но оказалось, что ночной энурез у детей включает несколько патогенетических форм, а потому актуальна задача выяснить ключевую причину этой формы патологии у данного пациента и тогда можно обеспечить эффективное лечение. В терапии этого заболевания используют препараты для нормализации водовыделительной функции почки, устраняющие нарушение сократительной функции мочевого пузыря, улучшающие функцию центральной нервной системы. Ни один из этих способов лечения не дает 100 %-го эффекта, потому что различны этиология и патогенез каждой формы заболевания, из-за этого лечебный эффект наблюдается у части пациентов.

Исследования патогенеза и поиск эффективного лечения были начаты нами совместно с А. А. Кузнецовой и А. В. Папаяном ровно два десятилетия тому назад. Тогда считалось, что причина в нарушении циркадного ритма секреции антидиуретического гормона, представляло интерес выяснить причастность почки к развитию заболевания. Уже первые результаты выявили неожиданный факт — во время непроизвольного ночного мочеиспускания, когда растет диурез, в почке ребенка не падает, а увеличивается реабсорбция осмотически свободной воды. При стабильной скорости клубочковой фильтрации, казалось бы, трудно представить себе возможность одновременного увеличения реабсорбции осмотически свободной воды и повышения экскреции жидкости [19].

Загадку удалось решить, эффективность лечения резко повысилась, и были достигнуты лучшие в мировой практике результаты лечения. По приглашению организаторов международного симпозиума, посвященного ночному энурезу, доклад был представлен в Дании и в настоящее время это одна из наиболее часто цитируемых работ. А. А. Кузнецова защитила по итогам этих исследований кандидатскую и докторскую диссертации. Опустим из обсуждения детали работы, их можно найти в наших статьях [20], а сосредоточимся только на загадочных элементах патогенеза заболевания. Они интересны вдумчивому читателю, и могут позволить найти разгадку оптимального варианта лечения болезни. Использование методов современной физиологии включает понимание молекулярных механизмов развития и течения патологических процессов.

Оказалось, что во время эпизода ночного энуреза у детей не только резко возрастает диурез, мочеобразование, но и одновременно, согласно нашим данным, в тех же пробах, иначе говоря в тот же момент, возрастает реабсорбция осмотически свободной воды. Стандартный ответ и педиатра, и физиолога, и нефролога — такого не может быть. Это парадокс — рост диуреза и возрастание реабсорбции, известно, что величина диуреза представляет собой разность между профильтровавшейся и реабсорбированной жидкостью. Одна из патогенетических форм ночного энуреза у детей вызвана снижением

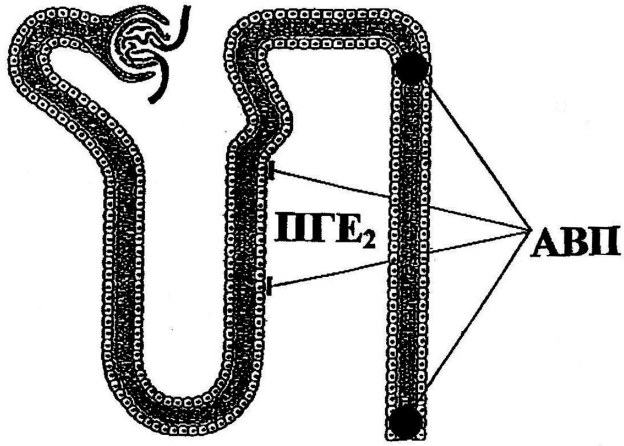


Рис. 3. Перераспределение реабсорбции ионов и воды в почечном канальце при ночном энурезе у детей. Объяснение в тексте

секреции вазопрессина ночью, это приводит к меньшей реабсорбции солей натрия в толстом восходящем отделе петли Генле и больше жидкости поступает в собирательные трубки, где тот же гормон повышает реабсорбцию осмотически свободной воды. Дисбаланс притока жидкости и реаборбции воды находит отражение в виде быстрого заполнения мочевого пузыря и наступает эпизод непроизвольного мочеиспускания. В этом случае прием десмопрессина нормализует ситуацию и не приводит к полиурии. Другой патогенетической формой ночного энуреза служит усиление продукции ночью аутакоидов, в частности простагландина Е2, которые снижают реабсорбцию натрия и воды в канальцах и тем самым повышают диурез (рис. 3). В таких случаях эффективным способом будет прием диклофенака, ингибитора фермента, обеспечивающего синтез простагландинов. Таким образом, успешное лечение, основанное на гармонизации мочеобразования и мочевыведения зависит от соотношения действия аргинин-вазопрессина и аутакоидов [18, 20].

БЕЛОК, ПОЧКИ, ГОЛОДАНИЕ

Питанию детей разного возраста всегда уделялось большое внимание, в настоящее время интерес к этой проблеме возрос, увеличилось количество детей с большой массой тела, стали чаще применять лечебное ограничение рациона. В памяти жителей Ленинграда дни и месяцы блокады, тяжелейшего испытания голодом, потом пришла попытка понять, как выживали дети и взрослые в условиях малокалорийного рациона. Известно, что в условиях длительного голодания происходит неравномерная потеря массы различных органов, меньше всего страдают сердце и мозг, огромные изменения касаются мышц, печени и ряда других органов и тканей. Об этом надо непрестанно помнить и в наши дни при разгрузочных диетах, лечебном голодании. Обычная физиологическая схема рационального питания состоит в том, что полимеры пищи — пищевые белки, углеводы, липиды поступают в желудочно-кишечный тракт, в его полости и в результате полостного и пристеночного пищеварения расщепляются ферментами до мономеров, аминокислот или дипептидов, моносахаров и в таком виде всасываются в межклеточную жидкость, а затем в кровь, переносятся по телу и поступают в клетки для построения компонентов тела, новых белков.

Клиницисты часто встречаются с аллергическими заболеваниями, вызванными поступлением нерасщепленных белков в кровь. Как же они проходят во внутреннюю среду, в кровь, если в кишке барьерный слой эпителия стоит на страже и не должен их пропускать? Каким образом в условиях голодания сохраняется масса одних органов (мозг, сердце) и уменьшается масса других (мышцы) при дефиците поступлении органических веществ с пищей? Обычно в экспериментах на животных для таких исследований используют радиоактивные соединения. Трудно ответить на вопрос всасывается ли белок целиком или расщепляется до аминокислот, ди- и трипептидов, затем осуществляется частично синтез с меченым компонентом белка, нельзя было исключить и включения меченых аминокислот в другие полипептиды. У нас возникла мысль использовать для решения этой задачи флюоресцентный белок, который флюоресцирует *только* пока не поврежден, любое изменение его исходной структуры чревато потерей флюоресценции. Нами были использованы для этих исследований зеленый и желтый флюоресцентные белки (GFP, YFP молекулярная масса ~28 кД), первый из них часто применяется для опытов в молекулярной биологии. Эти эксперименты проводил аспирант, выпускник Педиатрического института М. В. Бурмакин. Оказалось, что после введения зондом в желудочно-кишечный тракт часть этого белка в неизмененном виде поступает в клетки эпителия тонкой кишки (в них появляется зеленая флюоресценция), он всасывается в кровь, и вскоре видна яркая зеленая флюоресценция в клетках проксимального извитого канальца почек (рис. 4) [21]. У крысят первых недель жизни этот процесс более выражен, чем у взрослых животных [1].

Таким образом, экспериментально показано, что даже у здоровых организмов возможно всасывание нерасщепленных белков, они поступают в кровоток,

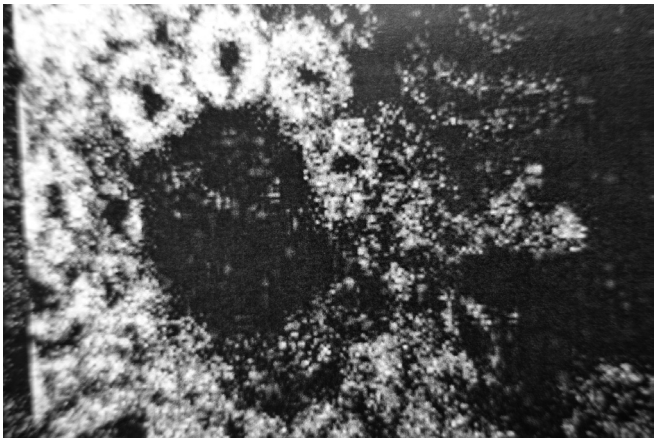


Рис. 4. Флюоресцентный белок в почке новорожденных животных после его введения в кишку (данные М.В. Бурмакина)

достигают почек, фильтруются в клубочках, всасываются клетками проксимальных канальцев нефрона, в дальнейшем гидролизуются в них до аминокислот и направляются с током крови к клеткам для включения в метаболизм белков. Для педиатра в этих данных особенно существенно, что документированное всасывание нерасщепленных белков может способствовать аллергическим реакциям; выявляется важная неэкскреторная функция почек и ее роль в метаболизме белков, перераспределении образующихся аминокислот в организме. Это источник компенсаторных реакций при голодании. Именно этим механизмом можно найти объяснение сохранения работоспособности сердца и мозга у взрослых и детей во время голода, а также в период блокады Ленинграда, физиологический механизм перераспределения в организме белков от одних органов к «жизненно важным», тем самым показана исключительно существенная роль почек в обмене белков в организме.

ДИУРЕТИКИ, ФУРОСЕМИД

Мочегонные препараты нашли применение при различных формах патологии и у детей, и у взрослых. Лабильность водно-солевого обмена у детей хорошо известна, эффективность применения диуретиков зависит от ряда причин, естественно и от степени зрелости молекулярных механизмов, участвующих в реабсорбции ионов натрия, гормональной регуляции этого процесса. В начале 70-х гг. XX в. эта проблема была весьма актуальна, наша лаборатория занималась ее решением. Поэтому, когда руководство Педиатрического института и Кафедры факультетской педиатрии обратилось с просьбой о руководстве диссертацией аспирантки Л.П. Перешеиной, мною была предложена тема о формировании функции почек и действии на них диуретиков у детей первого года жизни, когда завершаются ключевые этапы формирования почки в постнатальном периоде. Это позволило выяснить, какие молекулярные механизмы транспорта ионов в почке сформированы после рождения и включаются в том или ином возрасте, а потому и какие диуретики следует применять. Наиболее эффективными после рождения оказались фуросемид и этакриновая кислота, действие которых зависело от состояния транспорта ионов в толстом восходящем отделе петли Генле. Возникли вопросы о механизмах молекулярного и клеточного действия фуросемида, формах патологии, когда он наиболее эффективен либо почка становится ареактивна к нему, а это требовало ответа на вопрос о причинах такого явления и способах его преодоления.

Попытка проникнуть в суть клинических парадоксов всегда была в круге интересов широко мыслящих врачей. Об этом зачастую идет речь на клинических разборах, в диссертационных работах по клинической физиологии почки. Приведем несколько примеров физиологического решения клинических задач. Первая из них легла в основу диссертации Л.Н. Кошелевой в попытке выяснить особенности эффекта фуросемида при разных формах патологии почки [5]. Оказалось, что у взрослых и у детей снижается реакция почек на фуросемид при хронической почечной недостаточности. По мере развития почечной недостаточности все труднее становится лечить отеки, все менее эффективны диуретики, даже такой сильный, как фуросемид. Темой кандидатской диссертации Е.А. Жуковской стал ответ на вопрос о причинах снижения эффективности фуросемида при ХПН. Вначале удается преодолеть рефрактерность к фуросемиду увеличением дозы. Из-за терапевтической широты действия фуросемида она может быть увеличена с 40 мг до 1500 мг в сутки. Диссертация была посвящена решению вопроса о причине развивающейся ареактивности почек к диуретику: важно было понять нарушена ли чувствительность к фуросемиду котранспортеров, участвующих в реабсорбции Na, K, Cl, или из-за ХПН, меньше молекул фуросемида поступает к месту, где локализован котранспортер. Для решения дилеммы была реализована оригинальная форма исследования, было измерено соотношение выделения ионов Na и фуросемида, а затем рассчитано количество ионов Na, выделяемых почкой дополнительно на каждую молекулу фуросемида, блокирующую транспортер в просвете канальца почки. Если соотношение изменится, значит, иной стала чувствительность котранспортера; если же отношение Na/фуросемид в моче останется прежним,

значит изменились условия поступления фуросемида в просвет нефрона к месту его действия. Были разработаны методы измерения экскреции и фуросемида, и ионов в одних и тех же пробах мочи у пациентов. В итоге — предположение о снижении уровня поступления фуросемида в просвет нефрона оказалось верным [10], и удалось наметить способ лечения. Суть его состояла в разработке способа увеличения доставки фуросемида в просвет нефрона за счет увеличения его секреции.

Клиницисту важно понимать, что фуросемид повышает и экскрецию натрия, и *концентрацию натрия* в сыворотке крови. Такого не может быть, подумает читатель, но факт безусловен, а объяснение простое. На максимуме диуреза после введения фуросемида концентрация натрия в моче составляет около 80 ммоль/л, в сыворотке крови она равна 140 ммоль/л. Чтобы избежать гипернатриемии и гиперосмии ребенок пьёт воду и нормализуется осмоляльность крови. При острых ситуациях положение сложнее, в коматозном состоянии чувство жажды потеряно, реаниматолог должен непрерывно контролировать осмоляльность крови, чтобы предотвратить тяжелые осложнения. Аспиранты, выпускники Педиатрического института совместно с сотрудниками лаборатории участвовали в решении этой далеко не тривиальной проблемы. Надо было найти вещество, обладающее способностью вызывать натрийурез и одновременно увеличивать реабсорбцию осмотически свободной воды в почке.

У человека в регуляции водного баланса основную роль играет антидиуретический гормон, аргинин вазопрессин (АВП). Он вырабатывается в нейронах супраоптического ядра и секретируется в кровь при обезвоживании, повышении осмоляльности крови. У детей функция почек по образованию высоко осмотически концентрированной мочи при действии АВП постепенно формируется в течение первого года жизни ребенка. Известно, что в процессе эволюции позвоночных способность почек при действии антидиуретического гормона к образованию осмотически концентрированной мочи возникла лишь у теплокровных, гомойотермных животных (птицы, млекопитающие), к тому же химическое строение гормона несколько изменилось. Только у млекопитающих секретируется нонапептид вазопрессин, у животных других классов, нонапептид — вазотоцин. Нас заинтересовал вопрос фундаментальной науки — почему в ходе эволюции природа сменила гормон, в чем отличия его эффекта на почку. В экспериментах, выполненных нашей аспиранткой из Китая Д. Гао, было показано, что в малых концентрациях, найденных в крови человека и у исследованных животных, АВП влияет только на реабсорбцию воды, а в опытах на крысах было выявлено у вазотоцина в той же дозе два эффекта, усиление реабсорбции воды и увеличение экскреции натрия. В исследованиях, проведенных при участии выпускников Педиатрической академии Т. А. Каравашкиной, А. С. Мариной, Д. В. Голосовой были установлены возможности резкого усиления натрийуретичекого эффекта нонапептида, расшифрован механизм этого эффекта [14, 15].

По нашему предложению был синтезирован нонапептид, устойчивый к разрушению пептидазой, что дало большую длительность его действия и привело к усилению влияния на функцию почки. При введении 0,05 наномоль на 100 г массы тела крысе дезамино-арнинин вазопрессина резко усиливается реабсорбция воды и образуется осмотически очень концентрированная моча, в той же дозе дезамино-арнинин вазотоцин вызывает два эффекта — усиливается реабсорбция воды и возрастает экскреция почкой натрия и хлора [15, 16]. По силе натрийуретического эффекта этот нонапептид превосходит действие фуросемида в эквимолярной концентрации более чем в 50 000 раз. Оба вещества и фуросемид, и нонапептид, по-видимому, реализиуют эффект через одну и ту же макромолекулу Na, K, 2Cl — котранспортер, но фуросемид делает это непосредственно из просвета нефрона, нонапептид при участии вторых мессенджеров, образующихся под его влиянием в той же клетке. Эти исследования были опубликованы в отечественных и международных журналах, получен патент для возможности разработки лекарственного препарата.

ГИПОКАЛИЕМИЯ — КОГДА НАЗНАЧАТЬ ФУРОСЕМИД И АМИЛОРИД?

Применение диуретиков способствует удалению избытка жидкости, воды и солей натрия, оказывает благоприятное лечебное действие, но при длительном приеме начинают выявляться побочные эффекты, гипокалиемия, жалобы на слабость. В основном механизме молекулярного эффекта фуросемида лежит блокада Na, K, 2Cl-котранспортера, что приводит к уменьшению реасорбции из просвета толстого восходящего отдела петли Генле ионов Na, K и Cl. Для лечения отеков необходимо выведение хлорида натрия, но калий должен оставаться в организме. Имеются диуретики, такие как амилорид, триамтерен, верошпирон, которые не вызывают потери ионов калия, но их салуретический и диуретический эффекты значительно слабее. Как же предотвратить избыточную потерю калия? В работе с Л. Н. Кошелевой, Е. А. Жуковской возникло предположение использовать отличия кинетики эффекта и особенности механизма действия разных типов диуретиков для уменьшения

избыточной потери солей калия. Амилорид и триамтерен уменьшают секрецию калия в конечных отделах почечных канальцев, они действуют дольше фуросемида и в более дистальных частях канальца. Возникло предположение, что один из этих диуретиков надо давать за 2 ч до фуросемида и тогда можно будет избежать побочного эффекта, связанного с излишней потерей солей калия. Клинические исследования подтвердили это предположение и увеличение диуреза и натрийуреза шло без потери значительных количеств солей калия [3].

ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД 1: УЧАСТВУЕТ ЛИ ОН В РЕГУЛЯЦИИ ТОЛЬКО УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА?

Физиологические исследования всегда будут востребованы, ибо они позволяют понять механизм осуществления функции в организме ребенка и взрослого. Одно из новых направлений наших исследований, в которых участвовали выпускники Педиатрического университета А. С. Марина, Е. В. Балботкина, позволили выявить новую функцию у инкретина — гормона, открытого много лет тому назад. Известно, что в регуляции концентрации глюкозы в крови участвуют три гормона — инсулин, глюкагон и глюкагоноподобный пептид 1, вырабатывающийся клетками стенки кишки. Он начинает секретироваться в кровь в тот момент, когда глюкоза всасывается эпителием тонкой кишки в кровь и он стимулирует β-клетки к скорейшему выделению инсулина для обеспечения нормогликемии.

Во время опытов на животных наше внимание привлек факт, что эксенатид, применяемый в клинике миметик глюкагоноподобного пептида 1, ускоряет не только восстановление концентрации глюкозы в крови, но и обеспечивает осмотический гомеостаз, если он был изменен предварительным введением воды в желудок [17]. Возникло предположение о существовании в организме человека и животных неизвестной ранее системы предварительного оповещения после потребления воды или соли натрия для скорейшего противодействия нарушению водно-солевого гомеостаза. При обследовании взрослых и детей нами впервые было показано, что после питья воды усиливается секреция глюкагоноподобного пептида 1, а почка более эффективно выделяет воду и скорее восстанавливает водно-солевой гомеостаз [9]. Изучение этой регуляторной системы у детей представлялось весьма важным, учитывая большую ее лабильность и значение восстановления осмоляльности крови для эффективного протекания всего комплекса физиологических процессов, а также ряд таких форм патологии, как целиация. Этот пептид быстро расщепляется, поэтому в исследованиях при потреблении избытка глюкозы был использован эксенатид (Байета), у которого полупериод жизни дольше. Полученные результаты показали, что после его введения быстрей наступает нормогликемия после потребления сахара, ускоряется восстановление осмоляльности сыворотки крови, концентрации в ней ионов после поступления их избытка в организм, почка более эффективно выделяет осмотически свободную воду, соли натрия и хлора.

Сложно было найти объяснение, каким же образом один и тот же гормон — глюкагоноподобный пептид 1, оказывается эффективен при регуляции концентрации различных веществ в крови, ускорении выделения почкой и воды, и натрия, и хлора. В итоге удалось выяснить молекулярный и канальцевый механизмы этих эффектов. Возникло предположение, что имеется еще один внутрипочечный способ регуляции, предложена новая формула для расчетов и обнаружено совпадение расчетных данных и результатов экспериментов. Оказалось, что в почке этот пептид меняет соотношение уровня реабсорбции между проксимальным и дистальным сегментами нефрона при постоянстве гломерулярной фильтрации [11]. Из проксимального сегмента нефрона больший объем жидкости поступает в толстый восходящий отдел дистального сегмента. В нем эта жидкость подвергается реабсорбции под влиянием гормонов, отвечающих за сиюминутное физико-химическое состояние внутренней среды организма. Это обеспечивает более быстрое восстановление водно-солевого гомеостаза. Тем самым удалось выявить новый механизм регуляции водного и электролитного обмена, показать его участие в гомеостазе у детей. Таким образом, в исследованиях нашей лаборатории и кафедры факультетской педиатрии были выявлены новые механизмы внутринефронного перераспределения жидкости, которые играют важную роль в патогенезе ночного энуреза и поддержании баланса воды и ионов в организме.

ПНЕВМОНИЯ И ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН

Одним из отклонений от нормы при развитии острой пневмонии является гипертермия, изменение водного обмена, у некоторых детей наблюдается снижение чувства жажды на фоне тяжелого общего состояния. Профессор кафедры факультетской педиатрии А. А. Кузнецова обратила внимание, что на фоне гипертермии, сухости кожных покровов, у пациентов нет жажды, а инфузия физиологического раствора никак не помогает пациенту. Возникло предположение, что при этом столь частом заболевании у детей нарушаются какие-то базовые компоненты регуляции водно-солевого обмена. Проведенное исследование действительно показало, что

у детей при пневмонии наблюдается дегидратация, олигурия, что объяснимо при отказе от питья, но выявлено сочетание с гипонатриемией, чего не должно быть. Такое необычное сочетание симптомов могло возникнуть в результате активации осморегулирующей реакции почки в ответ на избыточную секрецию вазопрессина. Это никогда не было описано и требовался глубокий анализ патогенеза такого состояния. Оказалось, что в сыворотке крови больных детей осмоляльность была ниже нормы (она спускалась до 270 мосм/кг H_2O), уменьшена была концентрация в сыворотке ионов натрия, калия и магния, а осмоляльность мочи была очень высокой в некоторых случаях превышала 1200 мОсм/кг H_2O. Тем самым была выявлена парадоксальная картина — сочетание низкой осмоляльности сыворотки крови с гиперосмоляльностью мочи [6]. Это явление резко отличается от нормы, так как гипоосмия должна тормозить секрецию вазопрессина, у пациентов с пневмонией, напротив, этого не происходит, увеличена реабсорбция осмотически свободной воды на фоне низкого диуреза, из-за этого развивается гипоосмия и гипонатриемия.

У тех же обследуемых перед выпиской, т. е. в состоянии реконвалесценции, нормализуется диурез и осмоляльность сыворотки крови. Причина симптома отсутствия жажды, нежелания пить получила обоснование — чрезмерно низкая осмоляльность сыворотки крови наряду с очень высокой осмоляльностью мочи. Это свидетельствует о высоком уровне антидиуретического гормона или подобного ему вещества в крови. Известно, что при некоторых формах патологии легких они служат источником внегипофизарной секреции этого гормона, что лежит в основе синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH). Полученные данные, дают прямой ответ на вопрос о причине высокого осмотического концентрирования мочи на фоне гипоосмии при острой пневмонии и тактике ведения таких пациентов. Ясно, что насильственное питье воды в таком состоянии противопоказано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из традиций отечественной педиатрии было проведение клинико-физиологических исследований, которые способствовали углублению представлений об этиологии и патогенезе различных заболеваний, поиску новых диагностических приемов и способов лечения. Приведенные выше факты показывают, что этот подход нашел дальнейшее развитие в решении некоторых актуальных проблем педиатрической клиники при лечении пневмонии, ночного энуреза, применении диуретиков в условиях нарушения водно-солевого обмена при патологии почек.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00730).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмакин М.В., Селивёрстова Е.В., Наточин Ю.В. Динамика всасывания в кишке и реабсорбции в почке желтого флюоресцентного белка у крыс в постнатальном онтогенезе. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2007; 43 (2): 187–93.
2. Войно-Ясенецкий А.В. Главы из жизни Л.А. Орбели. В кн.: Л.А. Орбели в воспоминаниях современников. К 100-летию со дня рождения. Л. Наука; 1983: 50–61.
3. Жуковская Е.А., Лаврова Е.А., Наточин Ю.В., Папаян А.В., Прозоровская М..П., Резник Л.В. Экскреция воды и ионов у детей при назначении фуросемида в сочетании с другими диуретиками. Вопр. охр. материнства и детства. 1982; 27 (8): 32–6.
4. Колчинский Э.И. Так вспоминается... СПб.: Нестор-История; 2014.
5. Кошелева Л.Н., Лаврова Е.А., Наточин Ю.В., Папаян А.В. Возрастные реакции почки на диуретики. Вопр. охр. материнства и детства. 1979; 24 (9): 15–9.
6. Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Физиологический анализ симптома гипоосмии при острой пневмонии. Тер. архив. 2002; 74 (12): 56–60.
7. Леванович В.В., Савенкова Н.Д. Вклад заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна в развитие отечественной педиатрии. Педиатр. 2011; N 1: 5–14.
8. Лейбсон Л.Г., Наточин Ю.В., Иржак Л.И. Александр Григорьевич Гинецинский. Л.: Наука; 1985.
9. Марина А.С., Кутина А.В., Шахматова Е.И., Балботкина Е.В., Наточин Ю.В. Стимуляция секреции глюкагоноподобного пептида 1 водной нагрузкой у человека. ДАН. 2014; 459 (1): 121–4.
10. Наточин Ю.В., Говырин В.А., Папаян А.В., Жуковская Е.А., Лаврова Е.А., Прозоровская М.П., Резник Л.В. Анализ причин сниженной реакции почки на фуросемид у новорожденных детей и при хроническом гломерулонефрите. Педиатрия. 1983; (7): 24–6.
11. Наточин Ю.В., Марина А.С., Кутина А.В. Перераспределение проксимальной и дистальной реабсорбции воды и ионов в почке крыс при действии миметика глюкагоноподобного пептида-1. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2015; 160 (7): 13–6.
12. Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии. В кн.: Л.А. Орбели. Избранные труды. Т. 1. Стр. 59–68. М.-Л.: Изд. АН СССР; 1961.
13. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия 1925–2010. Ред. В.В. Леванович. СПб.: Изд. Н-Л; 2010.

14. Karavashkina T.A., Kutina A.V., Shakhmatova E.I., Natochin Yu.V. Mechanism of 1-deamino-arginine vasotocin induced natriuresis in rats. Gen. Comp. Endocrinol. 2011; 170: 460–7.
15. Kutina A.V., Marina A.S., Eliseev I.I., Titov M.I., NatochinY.V. Synthesis of new vasotocin analogues: effects on renal water and ion excretion in rats. J. Pept. Sci. 2013; 19 (5): 268—76.
16. Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V. Vasotocin analogues with selective natriuretic, kaliuretic and antidiuretic effects in rats. Regul. Pept. 2013; 185: 57—64.
17. Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V. Physiological mechanisms for the increase in renal solute-free water clearance by a glucagon-like peptide-1 mimetic. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2013; 40 (8): 510—7.
18. Kuznetsova A.A., Shakhmatova E.I., Prutskova N.P., Natochin Y.V.. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. Scand.J. Urol. Nephrol. 2000; 34 (1): 27–31.
19. Kuznetsova A.A., Natochin Yu.V., Papajan A.V. Osmoregulatory function of the kidney in enuretic children. Scand.J. Urol. Nephrol. 1998; 32: 132–37.
20. Natochin Y.V., Kuznetsova A.A. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. Pediatr. Nephrol. 2000; 14 (1): 42–7.
21. Seliverstova E.V., Burmakin M.V., Natochin Yu.V. Renal clearance of absorbed intact GFP in the frog and rat intestine. Comp. Physiol. Biochem.A. 2007; 147: 1067–73.

REFERENCES

1. Burmakin M.V., Seliverstova E.V., Natochin Yu.V. Dinamika vsasyvaniya v kishke i reabsorbtsii v pochke zheltogo flyuorestsentnogo belka u krys v postnatal'nom ontogeneze. Zhurn. evolyuts. biokhimii i fiziologii. [Dynamics of absorption of yellow fluorescent protein in intestine and reabsorption in kidney in rat postnatal ontogenesis] 2007; 43 (2): 187–93. (in Russian).
2. Voyno-Yasenetskiy A.V. Glavy iz zhizni L.A. Orbeli. V kn.: L.A. Orbeli v vospominaniyakh sovremennikov. K 100-letiyu so dnya rozhdeniya. [Chapters from the life of LA Orbeli. In the book.: LA Orbeli in the memoirs of contemporaries. On the 100th anniversary of his birth.] L. Nauka. 1983: 50–61. (in Russian).
3. Zhukovskaya E.A., Lavrova E.A., Natochin Yu.V., Papayan A.V., Prozorovskaya M..P., Reznik L.V. Ekskretsiya vody i ionov u detey pri naznachenii furosemida v sochetanii s drugimi diuretikami. Vopr. okhr. materinstva i detstva. [Excretion of water and ions in children in the treatment of furosemide in combination with other diuretics] 1982; 27 (8): 32—6. (in Russian).
4. Kolchinskiy E.I. Tak vspominaetsya... [So recall...] SPb.: Nestor-Istoriya. 2014. (in Russian).
5. Kosheleva L.N., Lavrova E.A., Natochin Yu.V., Papayan A.V. Vozrastnye reaktsii pochki na diuretiki. Vopr. okhr. materinstva i detstva. [Age characteristics of the kidney's reaction to diuretics] 1979; 24 (9): 15–9. (in Russian).
6. Kuznetsova A.A., Natochin Yu.V. Fiziologicheskiy analiz simptoma gipoosmii pri ostroy pnevmonii. [Physiological analysis of plasma hypoosmolality in pneumonia]. Ter. Arkhiv. 2002; 74 (12): 56–60. (in Russian).
7. Levanovich V.V., Savenkova N.D. Vklad zasluzhennogo deyatelya nauki Rossiyskoy Federatsii, professora Al'berta Vazgenovicha Papayana v razvitie otechestvennoy pediatrii. [Contribution Honored scientist of the Russian Federation, Professor Albert Vazgenovich Papaya in the development of russian Pediatrics.] Pediatr. 2011. N 1: 5–14. (in Russian).
8. Leybson L.G., Natochin Yu.V., Irzhak L.I. Aleksandr Grigor'evich Ginetsinskiy. [Alexander Grigorievich. Ginetsinskii] L. Nauka. 1985. (in Russian).
9. Marina A.S., Kutina A.V., Shakhmatova E.I. Balbotkina EV, Natochin YV. Stimulyatsiya sekretsii glyukagonopodobnogo peptida 1 vodnoy nagruzkoy u cheloveka. [Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion by water loading in human.] DAN. 2014. 459 (1): 121–4. (in Russian).
10. Natochin Yu.V., Govyrin V.A., Papayan A.V. et al. Analiz prichin snizhennoy reaktsii pochki na furosemid u novorozhdennykh detey i pri khronicheskom glomerulonefrite. [Analysis of causes of decreased reactivity of the kidney to furosemide in newborn infants and children with chronic glomerulonephritis]. Pediatriya. 1983; (7): 24–6. (in Russian).
11. Natochin Yu.V., Marina A.S., Kutina A.V. Pereraspredelenie proksimal'noy i distal'noy reabsorbtsii vody i ionov v pochke krys pri deystvii mimetika glyukagonopodobnogo peptida-1. [Redistribution of the distal and proximal reabsorption of water and ions in the kidney of rats under the action mimetic glucagon-like peptide-1.]. Byull. eksperim. biol. med. 2015; 160 (7): 13–6. (in Russian).
12. Orbeli L.A. Osnovnye zadachi i metody evolyutsionnoy fiziologii. V kn.: L.A. Orbeli. Izbrannye trudy. 1961. T. 1. Str. 59–68. M.-L. Izd. AN SSSR. (in Russian).
13. Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya pediatricheskaya meditsinskaya akademiya 1925–2010. [St. Petersburg State Pediatric Medical Academy 1925–2010.] Red. V.V. Levanovich. Izd. N-L. SPb. 2010. (in Russian).

14. Karavashkina T.A., Kutina A.V., Shakhmatova E.I., Natochin Yu.V. Mechanism of 1-deamino-arginine vasotocin induced natriuresis in rats. Gen. Comp. Endocrinol. 2011; 170: 460–7.
15. Kutina A.V., Marina A.S., Eliseev I.I. et al. Synthesis of new vasotocin analogues: effects on renal water and ion excretion in rats.J. Pept. Sci. 2013; 19 (5): 268–76.
16. Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V. Vasotocin analogues with selective natriuretic, kaliuretic and antidiuretic effects in rats. Regul. Pept. 2013; 185 C: 57–64.
17. Kutina A.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V. Physiological mechanisms for the increase in renal solute-free water clearance by a glucagon-like peptide-1 mimetic. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2013; 40 (8): 510–7.
18. Kuznetsova A.A., Natochin Yu.V., Papajan A.V. Osmoregulatory function of the kidney in enuretic children. Scand.J. Urol. Nephrol. 1998; 32: 132–37.
19. Kuznetsova A.A., E.I. Shakhmatova, N.P. Prutskova, Y.V. Natochin. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. Scand.J. Urol. Nephrol. 2000; 34 (1): 27–31.
20. Natochin Y.V., Kuznetsova A.A. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. Pediatr. Nephrol. 2000; 14 (1): 42–7.
21. Seliverstova E.V., Burmakin M.V., Natochin Yu.V. Renal clearance of absorbed intact GFP in the frog and rat intestine. Comp. Physiol. Biochem.A. 2007; 147: 1067–73.

◆ Информация об авторе

Наточин Юрий Викторович — доктор биолог. наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН. 194223 Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44. E-mail: natochin1@mail.ru.

Natochin Yuri Victorovich — Dr Biol Sci, professor , Leading Scientist. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences. 194223 Russia, St. Petersburg, Thorez Ave., 44. E-mail: natochin1@mail.ru.

УДК: 615.015.6-053.6/.7

РИСК УПОТРЕБЛЕНИЯ КОНКРЕТНОГО ВИДА ПСИХОАКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА С ВРЕДНЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ У ПОДРОСТКОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ПОВЕДЕНИЯ

© С. В. Гречаный

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Целью исследования была статистическая оценка роли клинико-анамнестических данных для прогнозирования риска употребления конкретного вида ПАВ с вредными последствиями (ВП) у подростков с расстройствами поведения. Было обследовано 293 подростка с ведущим диагнозом «Расстройство поведения» и сопутствующим диагнозом «Употребление ПАВ с ВП» (средний возраст — 15,3 ± 0,1 года). Пациенты были разделены на 4 подгруппы. 1 подгруппу составили 89 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление опиоидов с ВП». 2 подгруппу составили 95 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление летучих растворителей с ВП». 3 подгруппу составили 57 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление алкоголя с ВП». 4 подгруппу составили 52 пациента с сопутствующим диагнозом «Употребление стимуляторов с ВП». В результате были получены уравнения логистической регрессии для расчета риска принадлежности пациентов к конкретной клинической подгруппе на основании статистически значимых переменных (анамнестических данных). Для подгруппы употребления опиоидов с ВП — это «Отягощенная наследственность наркологическими заболеваниями по одной линии», «Школьное обучение по массовой программе», статус «Не работает/не учится», «Совместное проживание с партнером». Для подгруппы употребления летучих растворителей с ВП — это статус «Не работает и не учится», «Проживание в интернате», «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте». Для подгруппы употребления алкоголя с ВП — это «Неполная семья», «Коррекционная школьная программа», «Вспомогательная школьная программа», статус «Школьник», статус «Не работает и не учится» (отрицательный вклад переменной в результат предсказания), «Проживание в интернате». Для подгруппы употребления стимуляторов с ВП — это «Наследственность наркологическими заболеваниями не отягощена», «Сирота или родитель(и) лишены прав» (отрицательный вклад переменной в результат предсказания), статус «Не работает и не учится» (отрицательный вклад переменной в результат предсказания), «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте», «Совместное проживание с партнером».

Ключевые слова: употребление подростками психоактивных веществ; риск употребления психоактивных веществ; расстройства поведения у подростков.

RISK OF HARMFUL USE OF A PARTICULAR TYPE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCE IN ADOLESCENTS WITH CONDUCT DISORDERS

© S. V. Grechanyi

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The purpose of the study was a statistical evaluation of the role of clinical and anamnestic data for the risk of a particular type of substances use with the harmful effects in adolescents with conduct disorders. Were studied 293 adolescents with a diagnosis of “Conduct disorder” and comorbid diagnoses “Harmful substance use” (mean age — 15,3 ± 0,1 years). Patients were divided into 4 groups. 1 subgroup comprised 89 patients with comorbid diagnosis of “Harmful opioid use”. 2 subgroup comprised 95 patients with comorbid diagnosis of “Harmful inhalant use”. 3 subgroup comprised 57 patients with comorbid diagnosis of “Harmful alcohol drinking”. 4 subgroup consisted of 52 patients with comorbid diagnosis of “Harmful stimulant use”. The result was obtained by logistic regression equation to calculate the risk of supplies to the patients particular clinical subgroup on the basis of statistically significant variables (anamnestic data). For the harmful opioid use subgroup is: “Family history of substance abuse on the one line”, “Schooling program for masses”, status “Is not working/not learning”, “Living with a partner”. For the harmful inhalant use subgroup is: status “Is not working/not learning”, “Living in a boarding school”, “Escape from the house (or boarding)/temporary accommodation in a shelter”. For the harmful alcohol drinking subgroup is: “Half family”, “Correctional school program”, “Supporting

school program", status "Student school", status "Is not working/not learning" (negative contribution to the result variable prediction), "Living in a boarding school". For the harmful stimulant use subgroup is: "Useful family history", "Orphan or the parent(s) deprived of their rights" (negative contribution to the result variable prediction), status "Is not working/not learning" (negative contribution to the result variable prediction), "Escape from the house (or boarding)/temporary accommodation in a shelter", "Living with a partner".

Key words: substance use in adolescent; the risk of substance use; conduct disorders in adolescent.

Проблема предпочтения употребления конкретного вида психоактивного вещества (ПАВ) у пациентов с различными клиническими предиспозициями является не до конца разработанной в современной возрастной наркологии [1, 3, 4, 7].

Существует много подходов к пониманию природы предпочтения личностью определенного вида ПАВ. В целом считается, что такой выбор связан с клиническим действием вещества, мотивами его употребления, структурой личности и др. [4, 7]. К числу внешних и внутренних факторов, определяющих предпочтение, относятся личностные предиспозиции, патопластические влияния, микросоциальное окружение, средовые воздействия и пр. [8, 9].

Различные виды ПАВ обладают разной наркогенностью (аддиктивным потенциалом, т.е. способность вызывать зависимость), что объясняет разнообразие сроков формирования клинических проявлений заболевания, его прогноза, характера и тяжести последствий наркотизации. Для объяснения выбора того или иного ПАВ в отечественной литературе традиционно рассматривалась характерологическая структура пациента. Так, у гипертимных типов акцентуации и психопатии при общей склонности к «групповому» употреблению, описывалось предпочтение стимуляторов; но для них также могут быть привлекательны алкоголь, гашиш, летучие растворители. Для эпилептоидного типа характерным является употребление алкоголя и летучих растворителей. Истероидный тип обнаруживает большую склонность к использованию стимуляторов, опиоидов, транквилизаторов, гашиша, в меньшей мере — галлюциногенов и ингалянтов. Наименьшая специфичность в отношение предпочтения того или иного ПАВ отмечена у неустойчивого типа [4].

Риск приобщения пациента к конкретному виду ПАВ рассматривается как стадийный процесс. Путь приобщения к ПАВ может быть моно- и полисубстантным. Как закономерное явление рассматривается так называемый «поисковый» полинаркотизм, характеризующийся пробой различных веществ с целью «коллекционирования» ощущений и выявления наиболее подходящего из них [1].

В целом вначале подростки больше используют легальные ПАВ — табак, алкоголь, ингалянты. В дальнейшем отмечается закономерный переход к нелегальным наркотическим средствам, главным из которых является марихуана [6]. Представление о предпочтении определенных ПАВ как динамическом процессе базируется на теории экскалации («трамплина»), согласно которому употребление «менее вредных» веществ является своеобразными входными воротами для последующего использования ПАВ, обладающих выраженных аддиктивным потенциалом и тяжелыми медико-социальными последствиями употребления [3]. В связи со сказанным весьма спорным является разделение наркотиков на «легкие» и «тяжелые».

В то же время во многих вышеупомянутых источниках неоднократно подчеркивается, что выбор того или иного вещества в значительной степени обусловлен такими факторами, как его доступность, условия жизни пациента, влияние компании сверстников и др., что определяет, в конечном счете, социально-демографический «портрет» потребителя конкретного вида ПАВ [1, 3, 4, 7, 8]. Актуальной и практически важной с профилактической точки зрения является оценка степени риска употребления конкретных ПАВ у пациентов с поведенческими расстройствами, диагнозом, имеющим выраженную коморбидность с подростковыми аддиктивными нарушениями [2, 10, 11].

Целью исследования была статистическая оценка роли клинико-анамнестических данных для прогнозирования риска употребления конкретного вида ПАВ с вредными последствиями (ВП) у подростков с расстройствами поведения.

МАТЕРИЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 293 пациента подросткового возраста с ведущим диагнозом «Расстройство поведения» (рубрики F90–F91) и сопутствующим диагнозом «Употребление ПАВ с ВП» (рубрики F 1x.1). Возраст пациентов составил 12–17 лет (средний возраст — 15,3 ± 0,1 года). Среди обследованных было 150 мальчиков-подростков и 143 девочки-подростка.

Пациенты были разделены на 4 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 89 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление опиоидов с ВП» (F 11.1). 2-ю подгруппу — 95 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление летучих растворите-

лей с ВП» (F 18.1). В 3-ю подгруппу вошли 57 пациентов с сопутствующим диагнозом «Употребление алкоголя с ВП» (F 10.1). 4-ю подгруппу составили 52 пациента с сопутствующим диагнозом «Употребление стимуляторов с ВП» (F 15.1).

Методы исследования: клинико-анамнестический, статистический. Для прогнозирования принадлежности пациента к одной из 4 клинических подгрупп на основании статистически значимых анамнестических данных был использован метод логистической регрессии. Он представляет собой вариант множественной регрессии, при которой в качестве зависимой используется дихотомическая переменная, имеющая 2 возможных значения и символизирующая принадлежность или непринадлежность объекта к определенной группе (ответы по типу «да» или «нет»). Предикторы (независимые переменные) также представлены в бинарном виде [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ниже приводятся результаты логистической регрессии для каждой из клинических подгрупп. Во всех случаях использовался метод пошагового включения (отношение правдоподобия), предполагающий введение в уравнение наибольшего числа переменных с сохранением их статистической значимости по критерию Вальда. Так, для *подгруппы употребления опиоидов с ВП* (табл. 1) отобраны переменные, введенные на шаге 4. Из таблицы 1 видно,

Таблица 1

Переменные, включенные в уравнение (подгруппа употребления опиоидов с ВП)

Шаги		B	Средне-квадр. ош.	Вальд	Знач.	Exp (B)
Шаг 1	a	2,140	0,601	12,660	0,000	8,500
	Константа	–2,833	1,123	6,362	0,012	0,059
Шаг 2	b	2,619	0,662	15,670	0,000	13,717
	a	3,415	0,807	17,920	0,000	30,417
	Константа	–9,038	2,143	17,786	0,000	0,000
Шаг 3	b	3,194	0,765	17,418	0,000	24,380
	c	2,144	0,679	9,963	0,002	8,530
	a	4,662	0,980	22,618	0,000	105,809
	Константа	–15,701	3,365	21,776	0,000	0,000
Шаг 4	b	3,269	0,753	18,839	0,000	26,283
	c	3,226	0,872	13,693	0,000	25,176
	d	2,057	0,755	7,420	0,006	7,822
	a	4,935	1,042	22,452	0,000	139,084
	Константа	–21,453	4,254	25,435	0,000	0,000
Шаг 5	b	3,495	0,750	21,736	0,000	32,956
	c	21,519	6397,037	0,000	0,997	2216687744,482
	d	20,776	6397,037	0,000	0,997	1054358556,708
	e	21,414	6397,037	0,000	0,997	1994261488,351
	a	3,240	1,073	9,115	0,003	25,528
	Константа	–116,928	31985,187	0,000	0,997	0,000
Шаг 6	b	2,534	0,862	8,645	0,003	12,606
	c	21,066	6389,248	0,000	0,997	1408957949,228
	f	19,753	6163,113	0,000	0,997	379070939,631
	d	21,448	6389,248	0,000	0,997	2064796254,964
	e	22,465	6389,248	0,000	0,997	5708315278,955
	a	20,983	6163,113	0,000	0,997	1296390507,568
	Константа	–173,745	36910,907	0,000	0,996	0,000
Шаг 7	b	3,332	1,003	11,038	0,001	28,000
	g	20,909	5354,917	0,000	0,997	1204339298,578
	c	36,826	7570,156	0,000	0,996	9852113623086458,0
	f	39,357	8239,449	0,000	0,996	123687305924092000
	d	36,826	7570,156	0,000	0,996	9852113623085478,0
	e	37,114	7570,156	0,000	0,996	13136151497446910
	a	21,204	6262,050	0,000	0,997	1617546708,477
	Константа	–312,604	53888,204	0,000	0,995	0,000

что достоверному уровню значимости соответствуют переменные «Отягощенная наследственность наркологическими заболеваниями по одной линии» (B=3,269, p<0,001), «Школьное обучение по массовой программе» (B=3,226, p<0,001), статус «Не работает/не учится» (B=2,057, p<0,001), «Совместное проживание с партнером» (B=4,935, p<0,001). Константа регрессионного уравнения составила –21,453.

Таким образом, формула (1) уравнения регрессии для подгруппы употребления опиоидов с ВП имеет следующий вид:

$$P = 1/(1 + e^{21,453} \cdot e^{-3,269 \cdot x1} \cdot e^{-3,226 \cdot x2} \cdot e^{-2,057 \cdot x3} \cdot e^{-4,935 \cdot x4}) \quad (1),$$

где P — вероятность принадлежности к группе (принимает значения в диапазоне от 0 до 1);

21,453 — константа регрессионного уравнения;

–3,269 — коэффициент регрессии для переменной «Отягощенная наследственность наркологическими заболеваниями по одной линии»;

–3,226 — коэффициент регрессии для переменной «Школьное обучение по массовой программе»;

–2,057 — коэффициент регрессии для переменной статус «Не работает/не учится»;

–4,935 — коэффициент регрессии для переменной «Совместное проживание с партнером»;

x1 — значение переменной «Отягощенная наследственность наркологическими заболеваниями по одной линии»;

x2 — значение переменной «Школьное обучение по массовой программе»;

x3 — значение переменной статус «Не работает/не учится»;

x4 — значение переменной «Совместное проживание с партнером».

Сравнение прогнозируемых значений зависимой переменной, рассчитанной по уравнению регрессии, и фактически наблюдаемых значений модели для подгруппы употребления опиоидов с ВП представлено в таблице 2. При определении прогнозируемой величины вычисляется вероятность для каждого объекта и на ее основании (больше или меньше 0,5) делается вывод о принадлежности или не принадлежности к группе. Чувствительность модели составила — 93,3 %. То есть в этом проценте случаев, согласно построенной модели, выявляется принадлежность пациента к клинической подгруппе употребления опиоидов с ВП. Специфичность модели составила — 90,7 %, т. е. в этом проценте случаев выявляется принадлежность к другим клиническим подгруппам с помощью рассматриваемой модели. Положительная прогностическая значимость, характеризующая долю истинно положительных результатов, составила 81,4 %. Отрицательная прогностическая значимость, характеризующая долю истинно отрицательных результатов, составила 96,9 %. В целом для 91,5 % пациентов результат прогноза оказался верным.

Таблица 2

Сравнение прогнозируемых и фактически наблюдаемых значений пациентов подгруппы употребления опиоидов с ВП

Наблюдаемые	Предсказанные		
	1	2	Процент правильно предсказанных
1	83	6	93,3
2	19	185	90,7
Процентная доля истинных результатов	81,4	96,9	
Общая процентная доля правильного прогноза			91,5

Для построения уравнения логистической регрессии *подгруппы употребления летучих растворителей с ВП* были отобраны переменные, введенные на шаге 3 (табл. 3). Достоверному уровню значимости соответствовали такие переменные, как статус «Не работает и не учится» (B=2,094, p=0,006), «Проживание в интернате» (B=2,994, p=0,001), «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте» (B=2,737, p=0,001). Константа регрессионного уравнения равна –11,266.

Таблица 3

Переменные регрессионного уравнения подгруппы употребления летучих растворителей с ВП

Переменные (Шаг 3)	B	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	Знач.	Exp (B)
Статус «Не работает и не учится»	2,094	0,767	7,453	0,006	8,119
Проживание в интернате	2,994	0,930	10,358	0,001	19,967
Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте	2,737	0,833	10,794	0,001	15,445
Константа	–11,266	2,805	16,136	0,000	0,000

Формула (2) уравнения регрессии для подгруппы употребления летучих растворителей с ВП имеет следующий вид:

$$P = 1/(1 + e^{11,266} \cdot e^{-2,094 \cdot x1} \cdot e^{-2,994 \cdot x2} \cdot e^{-2,737 \cdot x3}) \quad (2),$$

где P — вероятность принадлежности к группе (принимает значения в диапазоне от 0 до 1);

11,266 — константа регрессионного уравнения;

–2,094 — коэффициент регрессии для переменной «Статус «не работает и не учится»;

–2,994 — коэффициент регрессии для переменной «Проживание в интернате»;

–2,737 — коэффициент регрессии для переменной «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте»;

x1 — значение переменной статус «Не работает и не учится»;

x2 — значение переменной «Проживание в интернате»;

x3 — значение переменной «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте».

Чувствительность модели для подгруппы употребления летучих растворителей с ВП составила — 74,7 % (таблица 4). Ее специфичность — 88,9 %. Положительная прогностическая значимость — 76,3 %. Отрицательная прогностическая значимость — 88,0 %. Для 84,3 % пациентов результат прогноза оказался верным.

Для построения уравнения логистической регрессии **подгруппы употребления алкоголя с ВП** были отобраны переменные, введенные на шаге 6. Их перечень представлен в табл. 5.

Формула (3) уравнения регрессии для подгруппы употребления алкоголя с ВП имеет следующий вид:

$$P = 1/(1 + e^{41,516} \cdot e^{-3,182 \cdot x1} \cdot e^{-3,479 \cdot x2} \cdot e^{-10,907 \cdot x3} \cdot e^{-4,617 \cdot x4} \cdot e^{5,966 \cdot x5} \cdot e^{-7,3 \cdot x6}) \quad (3),$$

Таблица 4

Сравнение прогнозируемых и фактически наблюдаемых значений пациентов подгруппы употребления летучих растворителей с ВП

Наблюдаемые	Предсказанные		
	1	2	Процент правильно предсказанных
1	71	24	74,7
2	22	176	88,9
Процентная доля истинных результатов	76,3	88,0	
Общая процентная доля правильного прогноза			84,3

где P — вероятность принадлежности к группе (принимает значения в диапазоне от 0 до 1);

41,516 — константа регрессионного уравнения;

–3,182 — коэффициент регрессии для переменной «Неполная семья»;

–3,479 — коэффициент регрессии для переменной «Коррекционная школьная программа»;

–10,907 — коэффициент регрессии для переменной «Вспомогательная школьная программа»;

–4,617 — коэффициент регрессии для переменной статус «Школьник»;

5,966 — коэффициент регрессии для переменной статус «Не работает и не учится»;

–7,300 — коэффициент регрессии для переменной «Проживание в интернате»;

x1 — значение переменной «Неполная семья»;

x2 — значение переменной «Коррекционная школьная программа»;

x3 — значение переменной «Вспомогательная школьная программа»;

x4 — значение переменной статус «Школьник»;

x5 — значение переменной статус «Не работает и не учится»;

x6 — значение переменной «Проживание в интернате».

Таблица 5

Переменные регрессионного уравнения подгруппы употребления алкоголя с ВП

Переменные	B	Среднекв. ошибка	Вальд	Знач.	Exp (B)
«Неполная семья»	3,182	1,137	7,830	0,005	24,089
«Коррекционная школьная программа»	3,776	1,759	4,609	0,032	43,659
«Вспомогательная школьная программа»	10,907	3,036	12,910	0,000	54556,052
«Статус «школьник»	4,617	1,673	7,615	0,006	101,240
Статус «не работает и не учится»	–5,966	1,843	10,475	0,001	0,003
«Проживание в интернате»	7,300	1,790	16,642	0,000	1480,762
Константа	–41,516	12,453	11,114	0,001	0,000

Таблица 6

Сравнение прогнозируемых и фактически наблюдаемых значений пациентов подгруппы употребления алкоголя с ВП

Наблюдаемые	Предсказанные		
	1	2	Процент правильно предсказанных
1	42	15	73,7
2	3	233	98,7
Процентная доля истинных результатов	93,3	93,9	
Общая процентная доля правильного прогноза			93,9

Данные о чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости модели для подгруппы употребления алкоголя с ВП представлены в таблице 6.

Для построения уравнения логистической регрессии *подгруппы употребления стимуляторов с ВП* были отобраны переменные, введенные на шаге 5 (перечень представлен в таблице 7).

2,809 — коэффициент регрессии для переменной статус «Не работает и не учится»»;

–4,093 — коэффициент регрессии для переменной «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте»;

–5,303 — коэффициент регрессии для переменной «Совместное проживание с партнером»;

x1 — значение переменной «Наследственность наркологическими заболеваниями не отягощена»;

x2 — значение переменной «Сирота или родитель (и) лишены прав»;

x3 — значение переменной статус «Не работает и не учится»;

x4 — значение переменной «Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте»;

x5 — значение переменной «Совместное проживание с партнером».

Данные о чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости модели для подгруппы употребления алкоголя с ВП представлены в таблице 8.

Таблица 7

Переменные регрессионного уравнения подгруппы употребления стимуляторов с ВП

Переменные	B	Среднекв. ошибка	Вальд	Знач.	Exp (B)
Наследственность наркологическими заболеваниями не отягощена	4,163	1,113	13,987	0,000	64,293
Сирота или родитель (и) лишены прав	–3,174	1,365	5,407	0,020	0,042
Статус «Не работает и не учится»	–2,809	1,218	5,317	0,021	0,060
Побег из дома (или интерната)/временное проживание в приюте	4,093	1,504	7,404	0,007	59,948
Совместное проживание с партнером	5,303	1,618	10,746	0,001	200,963
Константа	–12,107	5,532	4,791	0,029	0,000

Формула (4) уравнения регрессии для подгруппы употребления стимуляторов с ВП имеет следующий вид:

$$P = 1/(1 + e^{12,107} \cdot e^{-4,163 \cdot x1} \cdot e^{3,174 \cdot x2}) \cdot \cdot e^{2,809 \cdot x3} \cdot e^{-4,093 \cdot x4} \cdot e^{-5,303 \cdot x5}) \ (4),$$

где P — вероятность принадлежности к группе (принимает значения в диапазоне от 0 до 1);

12,107 — константа регрессионного уравнения;

–4,163 — коэффициент регрессии для переменной «Наследственность наркологическими заболеваниями не отягощена»;

3,174 — коэффициент регрессии для переменной «Сирота или родитель (и) лишены прав»;

Таблица 8

Сравнение прогнозируемых и фактически наблюдаемых значений пациентов подгруппы употребления стимуляторов с ВП

Наблюдаемые	Предсказанные		
	1	2	Процент правильно предсказанных
1	44	8	84,6
2	18	223	92,5
Процентная доля истинных результатов	71,0	96,5	
Общая процентная доля правильного прогноза			91,1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования получены формулы уравнений логической регрессии, включающие значимые предикторы, необходимые для предсказания употребления пациентами с расстройствами поведения конкретного вида ПАВ. Каждая из рассмотренных клинических подгрупп характеризуется своим набором анамнестических данных (предикторов), на основании которых можно рассчитать вероятность принадлежности к ней пациентов. Коэффициенты регрессии для некоторых переменных имеют отрицательные значения, что говорит об отрицательном «вкладе» этих переменных в значение вероятности принадлежности к подгруппе.

Параметры, на основании которых можно рассчитать ту или иную разновидность аддиктивного поведения у подростков, безусловно, не ограничиваются указанными анамнестическими переменными. Как отмечалось выше, к таковым можно отнести также структуру личности, особенности когнитивных процессов и др. Однако используемые в настоящей работе анамнестические данные, как правило, хорошо известны, основаны на бинарном принципе (наличие/отсутствие признака) и не предполагают двоякой трактовки, что позволяет успешно использовать предлагаемую модель на практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Битенский В.С., Херсонский Б.Г., Дворяк С.В., Глушков В.А. Наркомании у подростков. Киев: Здоров'я; 1989.
2. Гречаный С.В. Клинико-психологическая характеристика мотивов употребления психоактивных веществ подростками. Педиатр. 2015; 6 (2): 16–20.
3. Егоров А.Ю. Возрастная наркология. СПб.: Дидактика Плюс; 2002.
4. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология. Л.: Медицина; 1991.
5. Наследов А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных: учебное пособие. 3 изд. СПб.: Речь; 2008.
6. Профилактика употребления психоактивных веществ в молодежной среде: памятка для медицинских работников. Брест; 2005.
7. Пятницкая И.Н., Найденова Н.Г. Подростковая наркология. М.: Медицина; 2002.
8. Ревзин В.Л., Зобнев В.М., Гречаный С.В. Особенности токсикоманического поведения подростков и психокоррекционная работа с ними. В кн.: Звартау Э.Э., ред. Ингалянты: сборник научных трудов. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 2005: 257–265.
9. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. М.: Медицина; 2005.
10. Dalsgaard S., Mortensen P.B., Frydenberg M., Thomsen P.H. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood — a naturalistic long–term follow–up study. Addictive behavior. 2014; 39 (1): 325–328.
11. Groenman A.P.,Oosterlaan J.,Rommelse N.,Franke B., Roeyers H., Oades R.D., Sergeant J.A., Buitelaar J.K., Faraone S.V. Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a 4–year follow–up study. Addiction. 2013; 108 (8): 1503–1511.

REFERENCES

1. Bitenskij V.S, Hersonskij B.G., Dvorjak S.V., Glushkov V.A. Narkomanii u podrostkov [Addiction in adolescents]. Kiev: Zdorov'ja; 1989. (in Russian).
2. Grechanyj S.V. Kliniko-psihologicheskaja harakteristika motivov upotreblenija psihoaktivnyh veshhestv podrostkami [Clinical and psychological characteristics motives of drug use by adolescents]. Pediatr. 2015; 6 (2): 16–20. (in Russian).
3. Egorov A.Ju. Vozrastnaja narkologija [Age drug addiction]. SPb.: Didaktika Pljus; 2002. (in Russian).
4. Lichko A.E., Bitenskij V.S. Podrostkovaja narkologija [Teenage drug addiction]. L.: Medicina; 1991. (in Russian).
5. Nasledov A.D. Matematicheskie metody psihologicheskogo issledovanija. Analiz i interpretacija dannyh: uchebnoe posobie [Mathematical methods psiholoogicheskogo research. Analysis and interpretation of data: a training manual]. 3 izd. SPb.: Rech'; 2008. (in Russian).
6. Profilaktika upotreblenija psihoaktivnyh veshhestv v molodezhnoj srede: pamjatka dlja medicinskih rabotnikov [Prevention of substance abuse among young people: a reminder to health care workers]. Brest; 2005. (in Russian).
7. Pjatnickaja I.N., Najdenova N.G. Podrostkovaja narkologija [Teenage drug addiction]. M.: Medicina; 2002. (in Russian).
8. Revzin V.L., Zobnev V.M., Grechanyj S.V. Osobennosti toksikomanicheskogo povedenija podrostkov i psihokorrekcionnaja rabota s nimi [Features for abuse of adolescents and psycho work with them]. V kn.: Zvartau Je.Je., red. Ingaljanty: sbornik nauchnyh trudov. SPb.: Izd-vo SPbGMU; 2005: 257–265. (in Russian).
9. Sivolap Ju.P., Savchenkov V.A. Zloupotreblenie opioidami i opioidnaja zavisimost' [Abuse of opioids and

opioid dependence]. M.: OAO «Izd–vo «Medicina»; 2005. (in Russian).
10. Dalsgaard S., Mortensen P.B., Frydenberg M., Thomsen P.H. ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood — a naturalistic long–term follow–up study. Addictive behavior. 2014; 39 (1): 325–328.
11. Groenman A.P., Oosterlaan J., Rommelse N., Franke B., Roeyers H., Oades R.D., Sergeant J.A., Buitelaar J.K., Faraone S.V. Substance use disorders in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a 4–year follow–up study. Addiction. 2013; 108 (8): 1503–1511.

◆ Информация об авторе

Гречаный Северин Вячеславович — канд. мед. наук, доцент, заведующий. Кафедра психиатрии и наркологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: svgrechany@mail.ru.

Grechanyi Severin Vyacheslavovich — MD, PhD
Associate Professor, Head. Department of Psychiatry and Addiction. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: svgrechany@mail.ru.

УДК: 616.441-006.6:616-089

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Г.О. Багатурия, А.Ф. Романчишен

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В работе анализируются результаты паллиативных операций у 137 больных с местно-распространенными формами рака щитовидной железы (РЩЖ). Выполнялись резекции щитовидной железы с оставлением опухолевой ткани, прорастающей в жизненно важные органы, а в отдельных случаях — полное удаление опухоли у больных с отдаленными метастазами. Подобные операции пришлось выполнить примерно каждому четвертому из 464 больных с местно-распространенным РЩЖ. Большую часть пациентов, которым были выполнены паллиативные вмешательства, составили лица пожилого возраста, зачастую отягощенные сопутствующей патологией. Необходимость в таких операциях возникала при перспективе дальнейшего лечения больных нехирургическими методами, а также при серьезных осложнениях опухолевого процесса, угрожающих жизни. Более чем у каждого десятого пациента паллиативную операцию приходилось заканчивать временной или постоянной трахеостомой, выполненной по оригинальной методике. Послеоперационная летальность составила 4,3 % (6 случаев). Причинами смерти были тромбоэмболия легочной артерии (2 больных), острый инфаркт миокарда (1 пациент), гнойно-септические осложнения (2 больных), острое нарушение мозгового кровообращения (1 наблюдение). Из послеоперационных осложнений отмечались нагноение раны (10 случаев или 7,3 %), гипостатическая пневмония (21 больной или 15,3 %), кровотечение (3 наблюдения или 2,2 %). Показатели 5-летней выживаемости после паллиативных хирургических вмешательств у больных папиллярным раком были выше по сравнению с группой больных фолликулярным раком (43,0 и 37,9 % соответственно). Аналогичный показатель у больных медуллярной карциномой был значительно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с таковыми при папиллярном и фолликулярном РЩЖ и составил 18,1 %. После паллиативных операций более чем треть больных прожили 5 лет и более, что убеждает в обоснованности паллиативных вмешательств в данной группе больных, и говорит об относительно благоприятном течении дифференцированных форм РЩЖ.

Ключевые слова: местно-распространенный рак щитовидной железы; паллиативные операции; трахеостома.

PALLIATIVE SURGERY IN LOCALLY ADVANCED THYROID CANCER

© G.O. Bagaturiya, A.F. Romanchishen

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The paper analyses the experience in palliative surgery in 137 patients with locally advanced forms of differentiated thyroid cancer. The paper describes the resections of the thyroid gland without the tumor tissue that germinated into the vital organs of neck or mediastinum. In some cases — the tumor was completely removed in patients with distant metastases. Such operations had to be performed in every fourth patient out of 464 patients with locally advanced carcinoma of the thyroid gland. Most of the patients undergoing palliative interventions, were elderly patients, that often had other illnesses. The need for such transactions occurred at the prospect of further treatment of patients with non-surgical methods, and serious complications of life-threatening tumors. In more than one in ten patients the palliative operation had to be completed with a temporary or permanent tracheostomy performed using the original method. The postoperative mortality rate was 4.3 % (6 cases). The causes of death were pulmonary embolism (2 patients), acute myocardial infarction (1 patient), purulent-septic complications (2 patients), acute cerebrovascular accident (1 case). The postoperative complications were: festering wounds (10 cases or 7.3 %), hypostatic pneumonia (21 patients or 15.3 %), bleeding (3 cases or 2.2 %). The 5-year survival rate after palliative surgery in patients with papillary cancer was higher compared to the group of patients with follicular carcinoma (43.0 % and 37.9 %, respectively). The same figures in patients with medullary carcinoma were significantly ($p < 0.05$) lower compared with those with papillary and follicular thyroid cancer and they amounted to 18.1 %. After the palliative surgery more than a third of patients survived for 5 years or more. That proves the validity of palliative interventions in this group of patients, and the relatively favorable current differentiated forms of thyroid cancer.

Key words: locally advanced thyroid cancer; palliative surgery; tracheostomy.

К паллиативным (минимальным) операциям при местно-распространенном дифференцированном раке щитовидной железы (РЩЖ) относятся операции, при которых оставляется значительная часть опухолевой ткани на шее или в средостении [5, 8, 11]. Аргументом в пользу паллиативных

вмешательств при «запущенном» РЩЖ считается риск возникновения или уже развившихся жизнеугрожающих осложнений — асфиксии и кровотечения из распадающейся опухоли [3, 4, 13]. Среди нерешенных проблем лечения больных РЩЖ остаются показания и эффективность паллиативных хирургических вмешательств при местно-распространенных опухолях [1, 12]. Спорным также остается вопрос, касающийся выполнения обширных операций при низкодифференцированном, или анапластическом РЩЖ. Многие авторы не рекомендуют выполнять такие операции при данных новообразованиях ввиду отсутствия объективного эффекта [6, 7]: продолжительность жизни больных низкодифференцированными карциномами практически одинакова при агрессивном и консервативном хирургическом подходе. Все операции при низкодифференцированных и анапластических карциномах рассматриваются как паллиативные. Расширение объема хирургического вмешательства в данных ситуациях не улучшает показателей выживаемости больных [2, 9]. Продлить жизнь таких пациентов способны лучевые и лекарственные методы воздействия [10].

Нами прослежены результаты 137 паллиативных хирургических вмешательств, выполненных больным с местно-распространенными дифференцированными формами РЩЖ, оперированным на клинических базах кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, которые составили 29,5% по отношению к 581 операции, выполненной 464 пациентам с «запущенными» злокачественными опухолями щитовидной железы. К общему количеству пациентов, оперированных в клинике по поводу РЩЖ (2115 больных), этот показатель соответствовал 6,5%. Среди больных было 109 (79,6%) женщин и 28 (20,4%) мужчин. Соотношение мужчин и женщин равнялось 1 : 3,9. Возраст больных колебался от 47 до 80 лет и в среднем составил 68,2 ± 2,1 г, то есть большинство (77,4%) больных было представлено лицами пожилого возраста, относившимися в группу высокого риска, которые, кроме того, тяжело переносят любые хирургические вмешательства. Чаще всего (20,8%) паллиативными хирургические вмешательства были при медуллярном РЩЖ (табл. 1).

При этом в подгруппе больных медуллярной карциномой были наиболее «молодые» пациенты — их средний возраст составлял 44,8 ± 5,1 г. В подгруппах больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ средний возраст пациентов был значительно больше и мало различался (соответственно 68,5 ± 2,8 г. и 70,1 ± 3,6 г.).

В 78 (13,4%) наблюдениях операции были признаны паллиативными в связи с тем, что приходилось оставлять участки опухолевой ткани на органах шеи и средостения. В 27 (4,6%) наблюдениях операции были признаны паллиативными вследствие гематогенной диссеминации опухолей. У 32 (5,5%) пациентов хирургические вмешательства были изначально запланированы как паллиативные вследствие наличия тяжелой сопутствующей патологии и/или пожилого возраста пациентов в сочетании с жизнеугрожающими состояниями — выраженной компрессией органов шеи, кровотечением из распадающейся опухоли (табл. 2).

Таблица 1

Гистологические формы опухолей щитовидной железы у больных после паллиативных операций

Гистологическая форма и общее количество больных данной формой РЩЖ	Число наблюдений	
	Абс.	%
Папиллярный рак (1311)	58	4,4
Фолликулярный рак (646)	46	7,1
Медуллярный рак (158)	33	20,8
Всего (2115)	137	6,4

Таблица 2

Причины паллиативных операций при «запущенном» РЩЖ (удельный вес по отношению к 581 хирургическому вмешательству)

Причина	Число наблюдений	
	Абс.	%
Невозможность полностью удалить опухоль, установленная в процессе вмешательства	78	13,4
Гематогенные метастазы	32	5,5
Непереносимость радикального вмешательства, установленная до операции	27	4,6
Всего	137	23,5

Таблица 3

Виды паллиативных операций при «запущенном» РЩЖ

Виды операций		Количество	%
Резекция опухоли	с оставлением участка ткани на органах шеи и средостения	65	47,0
	с оставлением части метастазов на органах шеи	30	21,7
Полное удаление опухоли при гематогенном метастазировании		27	19,6
Трахеостомия		16	11,7
Всего		138	100

Наиболее частыми видами паллиативных хирургических вмешательств у больных с «запущенным» РЩЖ были резекции опухолей (65/47,0 %) при прорастании карциномы в соседние ткани. Вдвое реже выполнялись резекции опухолей с оставлением части метастазов на органах шеи (30/21,7 %). При наличии отдаленных метастазов опухоли удалялись полностью (27/19,6 %), после чего больные подвергались лучевой терапии (табл. 3).

В 9 из 78 наблюдений (11,5 %) паллиативные операции были завершены постоянной трахеостомией. В дальнейшем пациентам проводилась химиотерапия и дистанционная лучевая терапия. В двух наблюдениях трахеостомия была временной, деканюляция проведена через 3 и 7 месяцев. У 7 пациентов после резекций гортани и трахеи трахеостомия была полной. После циркулярных резекций пациентам выполнялась постоянная гастростомия. В наших наблюдениях ни разу не возникала необходимость во временной гастростомии. Учитывая неблагоприятное течение послеоперационного периода при наличии трахеостомы, в клинике использовалась модифицированная методика трахеостомии. В течение последнего десятилетия, чтобы уменьшить число гнойных осложнений, а также учитывая вероятность предстоящей лучевой терапии, использовались пластмассовые трахеостомические трубки с манжетой, максимально возможного в каждом случае диаметра. Поперечная цервикотомия производилась на 4–5 см выше яремной вырезки грудины. Окно в трахее герметизировалось двумя лигатурами, фиксирующими кожу и мышцы к боковым поверхностям трахеи. Трахеостомическая трубка выводилась через прокол в нижнем лоскуте раны. В дальнейшем выполнялась интубация через трахеостому для завершения операции. После окончания вмешательства операционная рана располагалась над трахеостомической трубкой, что исключало контакт выделений из трахеостомы с раной, обеспечивая оптимальные условия для ее заживления (рис. 1).

Данный метод трахеостомии позволил снизить частоту нагноений операционной раны до 12,5 %, даже в случаях, когда было трудно или невозможно освободить участок трахеи от опухоли и трахеостома накладывалась через опухолевую ткань. Сроки направления больных для лучевой терапии почти не отличались от группы пациентов, которым трахеостома не накладывалась. Этот способ трахеостомии разработан в клинике (Романчишен А. Ф., 1992; Залмовер Е. А., 2002) и защищен авторским свидетельством № 200473112/05 (004186).

Большинство пациентов с местно-распространенным РЩЖ хорошо или удовлетворительно переносили паллиативные хирургические вмешательства. Послеоперационная летальность составила 4,3 % (6 случаев). Причинами смерти были тромбоэмболия легочной артерии (2 больных), острый инфаркт миокарда (1 пациент), гнойно-септические осложнения (2 больных), острое нарушение мозгового кровообращения (1 наблюдение). Из послеоперационных осложнений отмечались нагноение раны (10 случаев или 7,3 %), гипостатическая пневмония (21 больной или 15,3 %), кровотечение (3 наблюдения или 2,2 %).

Выживаемость больных после паллиативных операций зависела от гистологической формы опухоли. После паллиативных вмешательств у 104 больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ 42 пациента (40,4 %) прожили 5 лет и более. В группе из 33 больных медуллярным раком ЩЖ 5-летняя выживае-

Рис. 1. Установка трахеостомической трубки через нижний лоскут раны

мость была значительно ниже и составила 18,1% (6 пациентов). 10-летняя выживаемость в группе больных папиллярным и фолликулярным РЩЖ, перенесших паллиативные операции, была равна 28,9% (30 пациентов). При папиллярных и фолликулярных формах РЩЖ 27 (25,9%) больным проведены послеоперационные курсы лечения радиоактивным йодом, что, безусловно, способствовало продлению жизни этих пациентов. Среди больных распространенным медуллярным раком 10 лет после паллиативных операций не прожил никто, включая двух пациентов, которым проведены курсы дистанционной лучевой терапии.

У 327 больных местно-распространенным РЩЖ, перенесших радикальные (комбинированные и расширенные) хирургические вмешательства, 5-летняя выживаемость равнялась 80,4%. После паллиативных операций у 137 пациентов 5-летняя выживаемость была значительно ($p < 0,05$) ниже и составила 35,0%. Тем не менее несмотря на неполное удаление «запущенных» опухолей более чем треть пациентов прожили 5 лет и более, что убеждает в обоснованности паллиативных вмешательств в данной группе больных и говорит об относительно благоприятном течении высокодифференцированных форм рака ЩЖ. После паллиативных хирургических вмешательств показатели 5-летней выживаемости у больных папиллярным раком были выше ($p < 0,5$) по сравнению с группой больных фолликулярным раком (43,0% и 37,9% соответственно). Аналогичный показатель у больных медуллярной карциномой был значительно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с таковыми при папиллярном и фолликулярном РЩЖ и составил 18,1%. То есть тенденция не отличалась от общей группы больных РЩЖ и в группах пациентов, перенесших радикальные комбинированные и расширенные операции.

В отношении влияния пола и возраста пациентов зависимости были сходными в группах паллиативных, комбинированных и расширенных операций. Ухудшение прогноза после паллиативных операций отмечалось у лиц мужского пола и у пациентов старше 60 лет. 5-летняя выживаемость пациентов мужского пола после паллиативных операций составила 25,0% и была существенно ниже ($p < 0,05$), чем у женщин (37,6%). Показатели 5-летней выживаемости у больных моложе 60 лет были значительно ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов более старших возрастных групп (соответственно 46,4%и 27,2%). Эти данные подтверждают существующее мнение (согласно прогностическим системам AMES и AGES) об ухудшении прогноза при раке ЩЖ у лиц мужского пола и пожилых пациентов.

Следует также отметить, что во всех анализированных группах наибольшее число смертей наблюдалось в течение первого года после установления диагноза и хирургического лечения.

Таким образом, паллиативные операции пришлось выполнить примерно каждому четвертому больному с местно-распространенной карциномой ЩЖ. Большую часть пациентов, которым были выполнены паллиативные вмешательства, составили лица пожилого возраста, зачастую отягощенные сопутствующей патологией. Необходимость в таких операциях возникает при перспективе дальнейшего лечения больного нехирургическими методами, а также при серьезных осложнениях опухолевого процесса, угрожающих жизни.

Более чем у каждого десятого пациента паллиативную операцию приходилось заканчивать временной или постоянной трахеостомой. С целью снижения частоты послеоперационных гнойно-септических осложнений применялась оригинальная модификация трахеостомии.

Выживаемость больных ухудшалась в ряду: расширенные, комбинированные, паллиативные операции. Тем не менее даже после паллиативных операций более чем треть больных прожили 5 лет и более, что убеждает в обоснованности паллиативных вмешательств в данной группе больных и говорит об относительно благоприятном течении дифференцированных форм РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валдина Е.А. Хирургические вмешательства и их технические особенности у больных дифференцированным раком щитовидной железы. Вестник хирургии. 2000; 5: 101–103.
2. Камардин Л.Н., Романчишен А.Ф. Решенные и спорные вопросы в диагностике и лечении рака щитовидной железы. Вестник хирургии. 1983; 1: 15–18.
3. Романчишен А.Ф., Липская Е.В., Колосюк В.А. Хирургическая тактика, диагностика и лечение больных с дифференцированным раком щитовидной железы. Вестник хирургии. 2004; 1: 11–15.
4. Ольшанский В.О., Демидов В.П., Воронецкий И.Б. Рак щитовидной железы. В кн.: Чиссов В.И., ред. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. М.: Медицина; 1989: 180–193.
5. Arias F., Vives R., Gomes-Doronsoro M.L. Cutaneous nodes in a patient with advanced papillary carcinoma of the thyroid. Clin. Transl. Oncol. 2006; 8 (9): 692–693.
6. Ballantyne A.J. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. Am. J. Surg. 1994; 168 (6): 636–639.

7. Goutsouliak V., Hay J.H. Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985–1999: a population-based study. Clin. Oncol. 2005; 17 (1): 75–78.
8. Iseli T.A., Brown C.L., Sizeland A.M., Berkowitz R.G. Palliative surgery for neoplastic unilateral vocal cord paralysis. Aust.N. Z.J. Surg. 2001; 71 (7): 672–674.
9. Lu W.T., Lin J.D., Huang H.S., Chao T.C. Does surgery improve the survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma? Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998; 118 (5): 728–731.
10. Nilsson O., Lindeberg J., Zedenius J. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. World J. Surg. 1998; 22 (7): 725–730.
11. Pierre J.P., Muzikansky A., Gaz R.D. et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2002; 9 (1): 57–64.
12. Shah J.P. Cancer of the head and neck. London: BC Decker Inc; 2001.
13. Watanabe S., Noguchi S. Thyroid cancer diagnosis and treatment. St.Louis: Quality Medical Publishing Inc.; 2000.

REFERENCES

1. Valdina E.A. Hirurgicheskie vmeshatel'stva i ih tehnicheskie osobennosti u bol'nyh differencirovannym rakom shhitovidnoj zhelezy [Surgical interventions and their technical features in patients with differentiated thyroid cancer]. Vestnik hirurgii. 2000; 5: 101–103. (in Russian).
2. Kamardin L.N., Romanchishen A.F. Reshennye i spornye voprosy v diagnostike i lechenii raka shhitovidnoj zhelezy [Solved and contentious issues in the diagnosis and treatment of thyroid cancer]. Vestnik hirurgii.1983; 1: 15–18. (in Russian).
3. Romanchishen A.F., Lipskaja E.V., Kolosjuk V.A. Hirurgicheskaja taktika, diagnostika i lechenie bol'nyh s differencirovannym rakom shhitovidnoj zhelezy [Surgical tactics, diagnosis and treatment of patients with differentiated thyroid cancer]. Vestnik hirurgii. 2004; 1: 11–15. (in Russian).
4. Ol'shanskij V.O., Demidov V.P., Voroneckij I.B. Rak shhitovidnoj zhelezy [Thyroid cancer]. V kn.: Chissov V.I., red. Kombinirovannoe i kompleksnoe lechenie bol'nyh so zlokachestvennymi opuholjami. M.: Medicina; 1989: 180–193.
5. Arias F., Vives R., Gomes-Doronsoro M.L. Cutaneous nodes in a patient with advanced papillary carcinoma of the thyroid. Clin. Transl. Oncol. 2006; 8 (9): 692–693.
6. Ballantyne A.J. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. Am. J. Surg. 1994; 168 (6): 636–639.
7. Goutsouliak V., Hay J.H. Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985–1999: a population-based study. Clin. Oncol. 2005; 17 (1): 75–78.
8. Iseli T.A., Brown C.L., Sizeland A.M., Berkowitz R.G. Palliative surgery for neoplastic unilateral vocal cord paralysis. Aust.N. Z.J. Surg. 2001; 71 (7): 672–674.
9. Lu W.T., Lin J.D., Huang H.S., Chao T.C. Does surgery improve the survival of patients with advanced anaplastic thyroid carcinoma? Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998; 118 (5): 728–731.
10. Nilsson O., Lindeberg J., Zedenius J. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. World J. Surg. 1998; 22 (7): 725–730.
11. Pierre J.P., Muzikansky A., Gaz R.D. et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2002; 9 (1): 57–64.
12. Shah J.P. Cancer of the head and neck. London: BC Decker Inc; 2001.
13. Watanabe S., Noguchi S. Thyroid cancer diagnosis and treatment. St. Louis: Quality Medical Publishing Inc.; 2000.

◆ Информация об авторах

Багатурия Георгий Отарович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: geobag@mail.ru.

Bagaturiya Georgy Otarovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Operative Surgery and Topographic anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: geobag@mail.ru.

Романчишен Анатолий Филиппович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

Romanchishen Anatoly Filippovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Hospital Surgery with Traumatology and Military Surgery Courses. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: afromanchishen@mail.ru.

УДК: 616.12-089

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАКРЫТИЯ ДЕФЕКТОВ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРДЦА

© С. М. Лазарев[1], Е. Ю. Лазарева[2]

[1] СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы», Санкт-Петербург;
[2] ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Несмотря на более чем полувековой опыт хирургического лечения ДМПП сердца до сих пор выбор закрытия дефекта носит эмпирический характер. В работе методом моделирования на компьютере изучены биомеханические свойства межпредсердной перегородки в норме и при вторичном дефекте в ней, а также методы устранения последнего — ушивание, закрытие заплатой и эндоваскулярное закрытие устройством «Amplatzer septal occluder». Модели построены с учетом известных величин напряжения для каждой структуры. Полученные модели напряжения и перемещения сравнивали между собой. Это позволило определить возможность возникновения рецидива ДМПП при закрытии дефекта заплатами различных размеров, ушивании и устройством «ASO». Было выявлено, что наибольшие напряжения и перемещения возникают в области овальной ямки перегородки. Отмечено, что с увеличением толщины этой части перегородки уменьшаются напряжение и перемещение. Поэтому вторичный ДМПП должен закрываться материалом или устройством, которые равны или больше толщины МПП. В этой связи заплата из любого материала не лучший способ операции, либо заплата должна превышать площадь овальной ямки (дефекта) в 1,5 раза. При ушивании дефекта наибольшие напряжение и перемещение возникают в области шва, а это опасность рецидива порока. При закрытии дефекта перегородки устройством «ASO» возникают наименьшие значения напряжения и перемещения в области контакта устройства с МПП, что исключает возможность рецидива порока.

Ключевые слова: сердце; дефект межпредсердной перегородки; способы закрытия; моделирование.

MODELING TO CLOSE OF INTERATRIUM SEPTUM DEFECTS OF THE HEART

© S. M. Lazarev[1], Ye. Yu. Lazareva[2]

[1] St. Elizabeth Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia;
[2] North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Atrial septal defect (ASD) of the secundum type are the most common lesions. More than half of the century a surgeons are operating second defect of ASD of the heart. But a choice to close this defect have the empirical character. In this work the method of the modeling on computer was used. Were studied biomechanical properties of the interatrial septum in norm and with the defect, fnd the methods to close such defects: to close to the patch, sutured, endovascular close defects use device “Amplatzer septal occlude” (ASO). This models was build with accounting famous the size of the tension for every tissue structure. The models of the tension and motion were to came out. Than the results were compared. This results allowed the authors had to determinate the use of relapse of ASD after close of the defects with patchs, suture, and the device of the “ASO”. Most the tension and the motion appear in the oval pit of the septum were discovered. Was notice that the tension and the motion were decreased with increased the thickness this part of the septum. Therefore the second ASD must be close with the stuffs or devices which equal or greater than thickness the interseptum patch. In this connection the patch from any stuff are not better the method of the operation or the stuff is must be greater 1,5 than the area of the oval pit. When the defect is sutured there is great the tension and motion in the region of the suture. It is the danger of the relapse of the heart defect. When the defect is close the device of “ASO” there is small the tension and motion in the part of contact the device and interatrium septum that exclude the defect relapse.

Key words: heart; interatrium septal defects; modeling; methods of the close.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) является распространенным врожденным пороком сердца у детей. В различных публикациях сообщается, что частота его встречаемости по клиническим данным составляет 5–15%, а по патологоанатомическим — 3,7–10% от всех ВПС [2, 7]. Вторичные центральные ДМПП являются самыми распространенными и составляют 65% от всех видов данных дефектов [6].

Операции на открытом сердце для устранения ДМПП считались методом выбора на протяжении многих лет. Дефекты в МПП ушивались одиночны-

ми швами, непрерывной нитью, пришивались заплаты из разных биологических (перикард, фасции) и технических материалов. В конце XX столетия широко использовались миниинвазивные доступы, такие как министернотомия, субксифоидальный доступ, правосторонняя субмаммарная и боковая миниторакотомии, но даже они сопровождаются травмой грудной стенки, перикарда и подключением аппарата искусственного кровообращения, а также длительным послеоперационным и реабилитационным периодами [8], и не исключали реканализации дефекта.

Во всем мире в последние годы все больше для устранения вторичных ДМПП используются эндоваскулярные операции. Разработан ряд эндоваскулярных устройств и методов их имплантации, однако большинство из них имеют недостатки — непрочную фиксацию в сердце и в связи с этим необходимость проведения повторных операций, а также трудности, связанные с доставкой устройства в камеры сердца пациента, и достаточно ограниченный диапазон, в зависимости от размера, дефекта возможности закрытия ДМПП [5, 7, 10, 11]. Устройством, лишенным вышеописанных недостатков, является «Amplatzer septal occluder» (ASO) [9, 11].

Как ни странно, но до сих пор не изучена биомеханика МПП при дефекте в ней и не обосновано с точки зрения биомеханики закрытие последнего различными способами, что не позволяет подойти к операции ликвидации ДМПП не эмпирическим путем, как это делается, а с позиций биомеханики.

Цель работы — изучить биомеханические свойства МПП при дефекте в ней, обосновать методы закрытия последнего и выбрать оптимальный.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

С целью проведения биомеханического обоснования использования наиболее эффективной методики закрытия ДМПП, обеспечивающей отсутствие рецидива в послеоперационном периоде, выполнено исследование по моделированию МПП в норме и при наличии в ней дефекта в области овальной ямки с последующим его устранением различными методами. Моделирование МПП в норме и при наличии в ней центрального дефекта выполнено впервые: подобные работы отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Моделирование биологических объектов представляет собой аналитическое описание идеализированных процессов и систем, адекватных реальным. Оно необходимо для понимания закономерностей функционирования биологических объектов в норме, патологии и при хирургических операциях и совершенствовании методов ранней диагностики нарушений биомеханических свойств биологического объекта. Биомеханическое моделирование основано на оценке напряженно-деформированного состояния при использовании принципов механики деформированного тела [3, 4].

Геометрическая схема содержательной модели отражает межпредсердную перегородку радиусом 15 мм, в центре которой расположено отверстие радиусом 5 мм, что примерно соответствует анатомическим параметрам межпредсердной перегородки нормального сердца ребенка в возрасте 5–6 лет [2].

Модели МПП были построены при следующих допущениях: 1) среда каждой структуры, входящей в состав МПП, сплошная; 2) материалы структур — однородны и изотропны (механические свойства — модуль упругости: ткани МПП, ткани овальной ямки, заплаты, эндоваскулярного устройства «ASO», и коэффициент Пуассона); 3) размеры исследуемой области выбраны такими, что условия закрепления модели в пространстве не оказывают влияние на напряженно-деформированное состояние структур в области патологии (радиус рассматриваемой области в 5 раз больше радиуса овального отверстия); 4) модель выбрана округлой формы для исключения влияния концентрации напряжений в углах.

Все модели построены с учетом известных максимально допустимых величин напряжения для каждой исследуемой структуры (МПП, ткани овальной ямки, заплаты, материалов конструкции «ASO»). В конечном итоге получали модели напряжения и перемещения в каждом рассматриваемом случае, которые сравнивали между собой. Это позволило определить возможность возникновения рецидива ДМПП и целесообразность закрытия дефекта заплатами различных размеров, устройством «ASO», наложением шва.

1. Моделирование межпредсердной перегородки при закрытии дефекта заплатами

Геометрическая схема содержательной модели МПП при закрытии дефекта заплатой представлена на рис. 1 и включает следующие биологические структуры: 1 — МПП; 2 — заплата. Приняты следующие обозначения: R — радиус рассматриваемой области; r — радиус заплаты; $h_П$ — толщина перегородки; $h_З$ — толщина заплаты. При закрытии дефекта заплатой встык, радиус заплаты равен радиусу открытого овального окна (рис. 1 а, б).

Расчет напряженно-деформированного состояния проведен при следующих значениях: радиус рассматриваемой области $R = 15$ мм; радиус овального окна $r = 5$ мм; толщина МПП $h_П = 2$ мм; толщина МПП в области овального окна $h_{0.0} = 0{,}5$ мм. Модуль упругости (ткань из политетрафторэти-

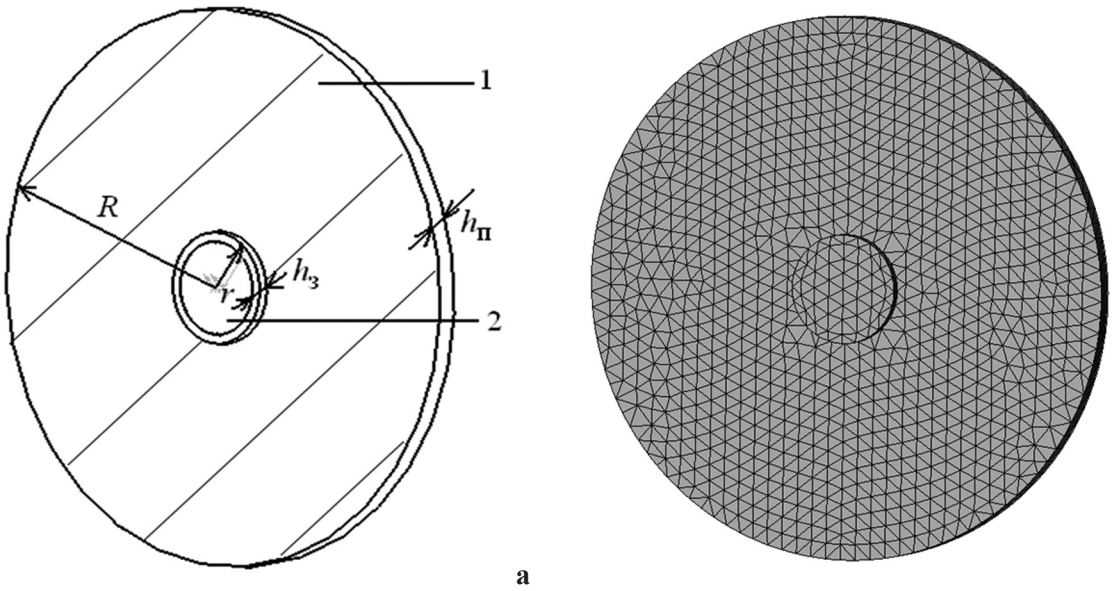


Рис. 1. Геометрическая схема содержательной модели МПП при закрытии дефекта заплатой: а — геометрическая схема (1 — МПП, 2 — овальное окно, закрытое заплатой встык); б — конечно-элементная модель

лена) — 0,35 МПа, толщина заплаты — 1 мм; модуль упругости межпредсердной перегородки — 0,18 МПа; модуль упругости клапана овального отверстия — 1 МПа. Заплата фиксирована к передней части МПП.

Рассчитано распределение напряжений и перемещений в МПП при различных по площади заплатах. В процентах рассчитано соотношение площади заплаты к площади овального окна: заплата на 50% больше площади овальной ямки (радиус заплаты r=7,5 мм при радиусе овального окна r=5 мм), заплата на 100% больше площади овального окна (радиус заплаты r=10 мм при радиусе овального окна r=5 мм), заплата на 150% больше (радиус заплаты r=15 мм при радиусе овального окна r=5 мм).

2. Моделирование межпредсердной перегородки при ушивании дефекта

Геометрическая схема содержательной модели МПП при закрытии дефекта непрерывным швом (рис. 2) включает следующие структуры: 1 — МПП; 2 — овальное окно. Приняты следующие обо-

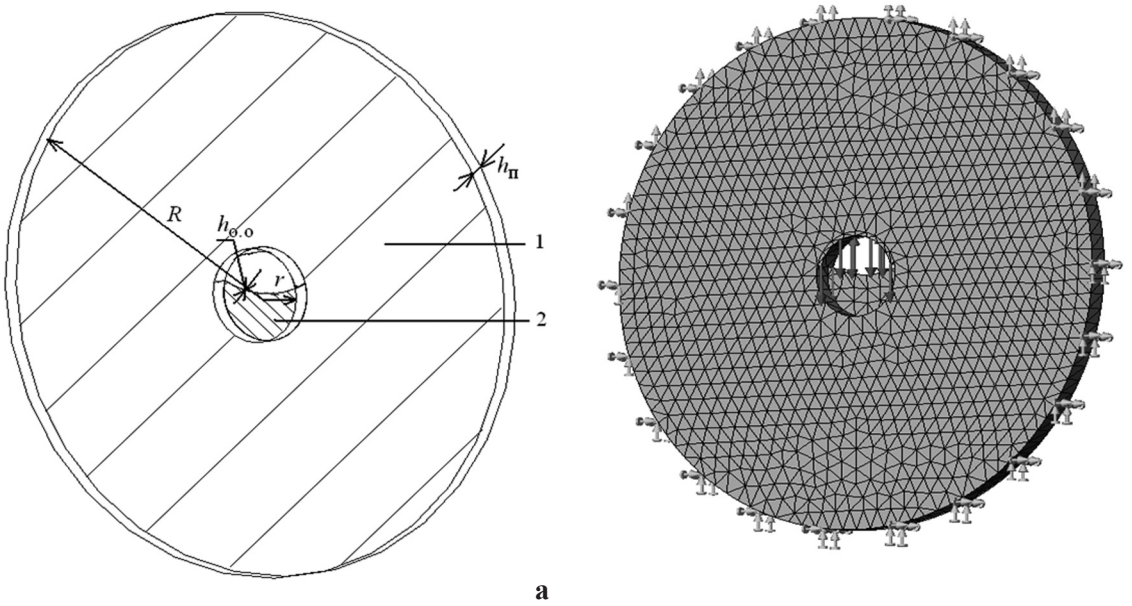


Рис. 2. Геометрическая схема содержательной модели МПП при закрытии дефекта непрерывным швом: а — геометрическая схема (1 — МПП, 2 — вторичная перегородка); б — конечно-элементная модель

значения: R — радиус рассматриваемой области; r — радиус вторичной перегородки; $h_П$ — толщина межпредсердной перегородки; $h_{0.0}$ — толщина вторичной перегородки овального окна.

На рисунке 2 б представлена конечно-элементная модель МПП при закрытии дефекта непрерывным швом модель закреплена по торцевой поверхности МПП, усилия p приложены на стягивание швами.

Рассчитывалось распределение напряжений в МПП при закрытии различных по размеру дефектов непрерывным швом в процентной зависимости от площади овальной ямки. При моделировании ушивания ДМПП вкол иглы произведен на расстоянии 2 мм от края дефекта.

3. Моделирование межпредсердной перегородки при закрытии эндоваскулярным устройством «ASO»

Геометрическая схема содержательной модели МПП при закрытии дефекта устройством «ASO» представлена на рисунке 3 и включает следующие структуры: 1 — МПП; 2 — устройство «ASO». Приняты следующие обозначения: R — радиус рассматриваемой области; r — радиус диска «ASO»; $h_П$ — толщина перегородки; $h_а$ — толщина «ASO». Модель закреплена по торцевой поверхности МПП, усилия p приложены на растяжение. Устройство «ASO» состоит из двух дисков, которые закрывают внахлест дефект с двух сторон от МПП, и перешейка, который встык примыкает к краям дефекта. Модуль упругости нитинола — 350 МПа [3]; модуль упругости МПП — 0,18 МПа [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Моделирование межпредсердной перегородки при закрытии дефекта заплатой

Изучение распределения напряжения при закрытии различными заплатами в зонах фиксации заплаты к МПП, показало, что заплаты резко снижают напряжение. При этом максимальные значения напряжений приходятся на края дефекта, где нет фиксации заплаты к МПП (рис. 1).

При закрытии заплатой встык максимальное значение напряжения — 0,186 МПа отмечается на границе заплаты и МПП, а в зоне свободного края МПП — 0,276 МПа. При закрытии заплатой внахлест больше на 50% дефекта — максимальное значение напряжения приходится на область закрытого дефекта, составляя 0,166 МПа, а на границе заплаты и МПП составляет 0,073 МПП, а в зоне свободного края МПП максимальное значение напряжения — 0,282 МПа. При закрытии заплатой внахлест больше на 100% дефекта — максимальное значение напряжения приходится так же на область закрытого дефекта, составляя 0,165 МПа, а на границе заплаты и МПП составляет 0,05 МПа, а в зоне свободного края МПП максимальное значение напряжения — 0,281 МПа. При закрытии заплатой внахлест больше на 150% дефекта — максимальное значение напряжения тоже приходится на область закрытого дефекта, составляя 0,164 МПа, а на границе заплаты и МПП составляет 0,05 МПа, а в зоне свободного края МПП максимальное значение напряжения — 0,279 МПа.

Максимальные значения перемещений при закрытии заплатами различных размеров концентрировались как в области закрытого заплатой де-

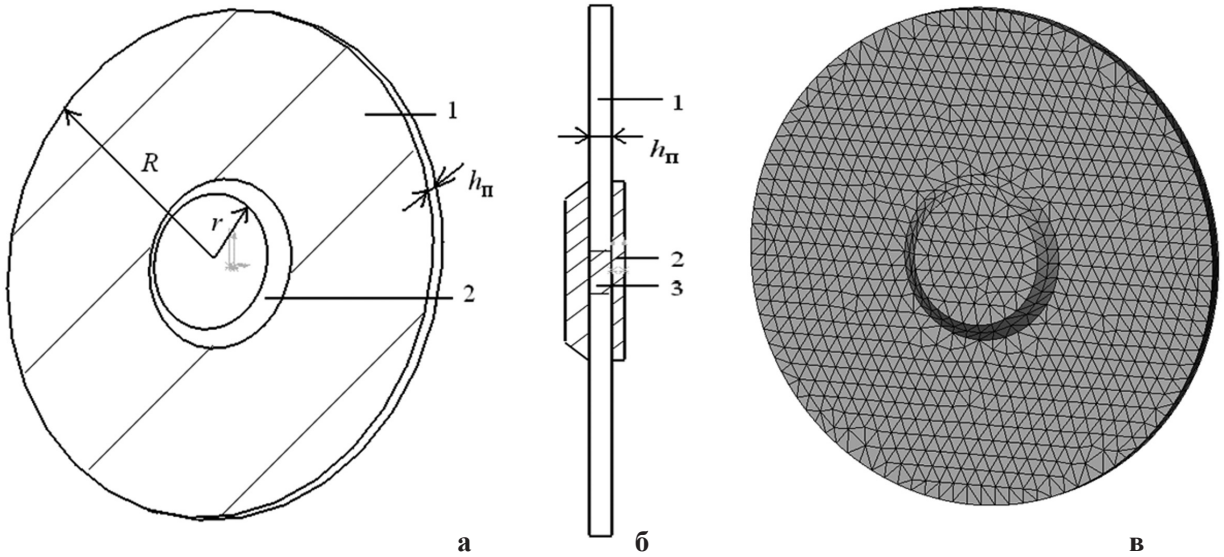


Рис. 3. Геометрическая схема содержательной модели МПП при закрытии дефекта устройством «ASO»: а — геометрическая схема (1 — МПП, 2 — устройство «ASO»; 3 — ДМПП); б — вид фиксации «ASO » в МПП на разрезе; в — конечно-элементная модель

фекта, так и в области свободного от заплаты края МПП. При закрытии заплатой встык максимальное перемещение составило 6,98 мм; при закрытии заплатой на 50% больше дефекта — 7,18 мм; при закрытии заплатой на 100% больше дефекта — 7,11 мм; и при закрытии заплатой на 150% больше дефекта — 7,18 мм.

Использование заплаты при устранении дефекта резко снижает величину напряжения. Максимальное значение напряжения в данных случаях приходится на край дефекта, где нет фиксации с заплатой. При сравнении значений напряжений при закрытии заплатами различных размеров самое большое значение отмечено при закрытии заплатой встык. При закрытии заплатами внахлест величины максимального напряжения сопоставимы. Максимальная величина напряжения во всех случаях использованных заплат концентрируется как в области закрытого дефекта, так и в области нефиксированного к заплате края МПП.

Таким образом, учитывая максимальные значения напряжения, целесообразно использовать заплату внахлест, чтобы ее площадь превышала площадь дефекта более чем на 50%.

Максимальные значения перемещения во всех случаях концентрируются в центре овальной ямки. Наименьшее значение перемещения в различных отделах МПП отмечается при закрытии заплатой встык; заплаты большего размера существенно влияют на величины перемещения.

Следовательно, учитывая максимальные значения перемещения, целесообразно использовать заплату с небольшим нахлестом, чтобы ее площадь не превышала площади дефекта более чем на 50%.

2. Моделирование межпредсердной перегородки при ушивании дефекта

В таблице 1 представлены максимальные значения напряжения в области шва при ушивании дефектов различных размеров. Как видно из представленных данных, чем больше по площади дефект, тем большее значение напряжения возникает в области шва, концентрируясь при этом по краям ушитого дефекта.

Таблица 1

Зависимость максимальных значений напряжения в области шва ушитого дефекта от его размера

Значение площади дефекта по отношению к площади овальной ямки, %	Максимальное значение напряжения в области шва, МПа
25	0,012–0,017
50	0,16–0,217
75	0,18–0,3
100	0,38–0,456

Таблица 2

Максимальные значения перемещения в зависимости от площади дефекта

Значение площади дефекта по отношению к площади овальной ямки, %	Максимальное значение перемещения в области шва, мм
25	0,06
50	0,62
75	2,6
100	2,99

Максимальные значения перемещений при моделировании ушивания П-образными швами дефектов площадью 25, 50, 75, 100% по отношению к площади овальной ямки приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что, чем больше дефект, тем большее перемещение возникает в области шва, при этом при дефекте площадью 100% (по отношению к площади овальной ямки) перемещение выходит за область сведенных краев перегородки.

Таким образом, максимальные значения напряжения и перемещения в области сведенных швом краев дефекта возникают при ушивании больших дефектов: чем больше дефект — тем больше значения напряжения и перемещения.

3. Моделирование межпредсердной перегородки при закрытии дефекта эндоваскулярным устройством «ASO»

Максимальное напряжение возникает в самом устройстве «ASO» и составляет 0,94 МПа. На границе контакта «ASO» с межпредсердной перегородкой максимальное значение напряжения составляет от 0,008–0,13 МПа. Максимальное перемещение возникает так же в самом устройстве (в центре) и составляет 0,0052 мм. На границе контакта «ASO» с межпредсердной перегородкой составляет 0,0047 мм (рис. 3)

Таким образом, при закрытии дефекта «ASO», как и при моделировании МПП в норме, максимальное напряжение возникает не по краям закрытого дефекта (или контакта МПП с тканью овальной ямки), а в центре закрытого дефекта, т.е. на устройстве, что обусловлено его конструкцией. Перемещения, как на самом устройстве, так и в области контакта с МПП практически отсутствуют.

Определены значения напряжений и перемещений в зависимости от радиуса от центра до края модели с определенным шагом, т.е. в различных участках МПП.

По результатам проведенного анализа видно, что максимальное напряжение возникает на устройстве «ASO», причем, чем ближе края устройства к МПП, тем минимальнее значение напряжения, в отличие от устранения дефекта заплатами различных размеров встык

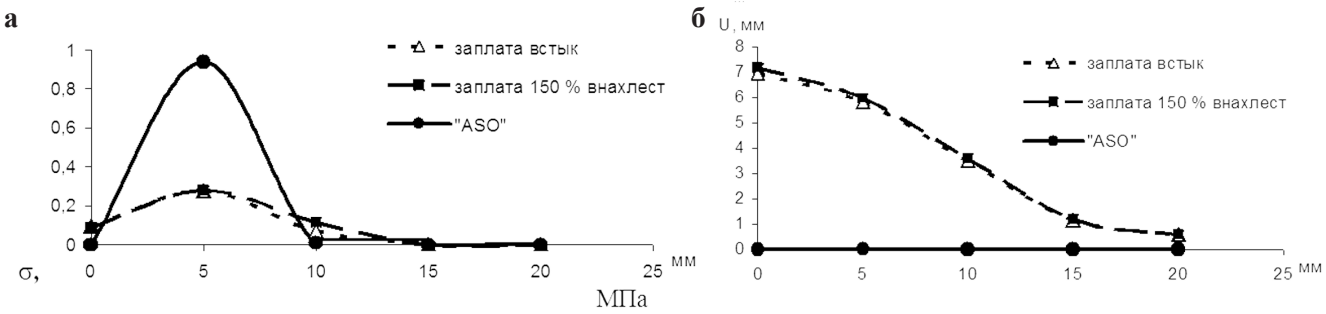


Рис. 4. Сравнительный анализ значений напряжения (а) и перемещения (б) при различных способах устранения дефекта в зависимости от радиуса от центра до края модели МПП

и внахлест. Перемещение при использовании «ASO» практически отсутствует, в отличие от его значений при использовании заплат. Применение заплаты внахлест более чем на 50% больше площади дефекта необоснованно, поскольку результаты расчета при использовании заплаты внахлест на 100% и внахлест на 150% больше площади дефекта сопоставимы. Таким образом, минимальные значения напряжений и перемещений получены при использовании устройства «ASO».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В норме, по полученным ранее данным, наибольшие напряжения и перемещения возникают во вторичной перегородке (в области ткани овальной ямки МПП). Кроме того, чем толще вторичная перегородка, тем меньшие напряжения и перемещения возникают в межпредсердной перегородке [1]. Поэтому толщина закрываемого дефекта МПП встык материалом или устройством (принцип пробки) должна быть равной или больше толщины МПП, чего невозможно добиться в случае фиксации заплаты к МПП внахлест, вследствие сопоставления только с одной поверхностью МПП.

При моделировании ДМПП различных размеров выявлено, что при полном отсутствии клапана овальной ямки напряжение и перемещение резко падают, равномерно распределяясь по краям МПП, что обусловлено механическими характеристиками МПП. При наличии ткани овальной ямки МПП напряжение возрастает, концентрируясь преимущественно по углам, образованным верхней частью ткани овальной ямки и вторичной МПП. Перемещения в данном случае так же возрастают, распределяясь как в ткани овальной ямки, так и по краям МПП. Максимальные значения напряжения и перемещения приходятся на свободный край клапана, причем, чем меньше размеры свободного края клапана, тем больше значения напряжения (по краям дефекта в граничных точках соприкосновения МПП и ткани овальной ямки) и перемещения, возникающие по краям дефекта.

При закрытии дефекта заплатой, целесообразно использовать заплату внахлест по площади превышающую площадь дефекта в 1,5 раза.

По результатам расчета напряженно-деформированного состояния в МПП при ушивании дефекта получено, что чем больше по площади дефект, который необходимо ушить, тем большие напряжения и перемещения возникают в области шва.

При закрытии дефекта устройством «ASO» максимальное напряжение возникает на самом устройстве в области закрытого им дефекта. Перемещение в области устройства и МПП практически отсутствует (рис. 4).

При использовании устройства «ASO» по сравнению с другими способами коррекции ДМПП на границе контакта «ASO» с МПП возникает наименьшее напряжение, а перемещение практически отсутствует, что обусловлено не только особенностями конструкции, но также и утолщением МПП за счет конструкции «ASO». Таким образом, использование устройства «ASO» является наиболее оптимальным. Наименьшие значения напряжения и перемещения в области контакта устройства с МПП исключают возможность рецидива ДМПП.

ВЫВОДЫ

1. Математическая модель показала особенности биомеханических свойств межпредсердной перегородки сердца у детей (напряжения и перемещения) при наличии в ней вторичного дефекта различной площади, закрытии последних различными способами: ушиванием, закрытием заплатой, обтурацией эндоваскулярным устройством «ASO».
2. Оптимальным способом закрытия вторичного ДМПП следует считать устройство «ASO», либо заплату, по площади превышающей дефект в перегородке в 1,5 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаркова Е.Ю. Выбор оптимального метода хирургического лечения дефектов межпредсердной перегородки. Автореф. дис… канд мед. наук. СПб.; 2010.
2. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. М.: Медицина; 1980.

3. Бегун П.И., Шукейло Ю.А. Биомеханика. СПб.: Политехника; 2000.
4. П.И. Бегун, О.В. Кривохижина, Е.А. Лебедева и др. Содержательные модели и моделирование конструкций: учеб. пособие. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ»; 2007.
5. Бокерия Л.А., Сокольская Н.О. Эхокардиографические закономерности визуализации сердца у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде. Материалы IX Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов. М.; 2003: 292.
6. Бураковский В.И., Константинов Б.А. Болезни сердца у детей раннего возраста. М.; 1970.
7. Варваренко В.И. Методические аспекты и результаты рентгенэндоваскулярного лечения дефекта межпредсердной перегородки. Автореф. дис... канд. мед. наук. Томск; 2006.
8. Плотникова Л.Р., Бокерия Л.А., ред. Дефект межпредсердной перегородки: лекции по сердечно-сосудистой хирургии. В 2-х т. М.; 2005.
9. Zhong-Dong Du, Hijazi Z., Kleinman C. et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults. Result of a Multicenter Nonrandomized trial. JACC. 2002; 39: 1836–1844.
10. Jones T., Latson L., Zahn E. Results of the U.S. Multicenter Pivotal Study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects.J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 79: 123–134.
11. Masura J., Gavora P., Formanek A. et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. Catheter. Cardiovasc. Diagn. 1997; 42: 388–393.

REFERENCES

1. Agarkova E.Ju. Vybor optimal'nogo metoda hirurgicheskogo lechenija defektov mezhpredserdnoj peregorodki [Choosing the best method of surgical treatment of atrial septal defect]. Avtoref. dis... kand med. nauk. SPb.; 2010. (in Russian).
2. Bankl G Vrozhdennye poroki serdca i krupnyh sosudov [Congenital malformations of the heart and great vessels]. M.: Medicina; 1980. (in Russian).
3. Begun P.I., Shukejlo Ju.A. Biomehanika [Biomechanics]. SPb.: Politehnika; 2000. (in Russian).
4. P.I. Begun, O.V. Krivohizhina, E.A. Lebedeva i dr. Soderzhatel'nye modeli i modelirovanie konstrukcij [Substantial models and modeling designs]: ucheb. posobie. SPb.: Izd-vo SPbGJeTU «LJeTI»; 2007. (in Russian).
5. Bokerija L.A., Sokol'skaja N.O. Jehokardiograficheskie zakonomernosti vizualizacii serdca u kardiohirurgicheskih bol'nyh v rannem posleoperacionnom periode [Echocardiographic patterns of cardiac imaging in cardiac surgical patients in the early postoperative period]. Materialy IX Vseros. s'ezda serdechno-sosudistyh hirurgov. M.; 2003: 292. (in Russian).
6. Burakovskij V.I., Konstantinov B.A. Bolezni serdca u detej rannego vozrasta [Heart disease in infants]. M.; 1970. (in Russian).
7. Varvarenko V.I. Metodicheskie aspekty i rezul'taty rentgenjendovaskuljarnogo lechenija defekta mezhpredserdnoj peregorodki [Methodological aspects and results of endovascular treatment of atrial septal defect]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Tomsk; 2006. (in Russian).
8. Plotnikova L.R., Bokerija L.A., red. Defekt mezhpredserdnoj peregorodki [Atrial septal defect]: lekcii po serdechno-sosudistoj hirurgii. V 2-h t. M.; 2005. (in Russian).
9. Zhong-Dong Du, Hijazi Z., Kleinman C. et al. Comparison between transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect in children and adults. Result of a Multicenter Nonrandomized trial. JACC. 2002; 39: 1836–1844.
10. Jones T., Latson L., Zahn E. Results of the U.S. Multicenter Pivotal Study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects.J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 79: 123–134.
11. Masura J., Gavora P., Formanek A. et al. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: initial human experience. Catheter. Cardiovasc. Diagn. 1997; 42: 388–393.

◆ Информация об авторах

Лазарев Сергей Михайлович — д-р мед. наук, профессор, хирург-консультант. СПбГБУЗ «Городская больница святой преподобномученицы Елизаветы». 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14. E-mail: sergelaszarev@list.ru.

Лазарева Елизавета Юрьевна — канд. мед. наук, хирург, хирургическое отделение. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: sergelazarev@list.ru.

Lazarev Sergey Mikhaylovich — MD, PhD, Dr med Sci., surgeon, surgery department. St. Elizabeth Municipal Hospital. 14, Vavilovykh St., St. Petersburg, 195257, Russia. E-mail: sergelaszarev@list.ru.

Lazareva Yelizaveta Yuryevna — DM, PhD, surgeon, surgery department. North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia. E-mail: sergelazarev@list.ru.

УДК: 616.127-002+ 616.993

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ БРУЦЕЛЛЕЗА

© С. А. Магомедова[1], М. А. Адилова[1], Г. А. Гипаева[2]

[1]ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Махачкала;
[2]ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

Резюме. Известно, что поражение органов и систем в значительной мере определяет течение и исход бруцеллеза, при этом одной из наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс при бруцеллезной инфекции является сердечно-сосудистая система. Наибольшая заболеваемость бруцеллезом в республике Дагестан отмечается среди лиц в возрасте 15–39 лет, на долю этой возрастной группы приходится до 75 % всех случаев бруцеллеза в республике, что определяет большой социально-экономический ущерб, наносимый бруцеллезной инфекцией. В статье представлены результаты исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у 222 больных бруцеллезом с поражением сердечно-сосудистой системы в возрасте от 16 до 45 лет, из них 110 (49,5 %) больных острым бруцеллезом, 112 (50,4 %) больных хроническим бруцеллезом. Диагноз бруцеллезной инфекции был выставлен на основании клинического, комплексного лабораторно-инструментального обследования, включающего в том числе серологические реакции Хеддльсона и Райта, а также внутрикожную аллергическую пробу Бюрне. Выявленные клинико-лабораторные, ЭКГ-изменения и данные ЭхоКГ позволяют утверждать, что представляется целесообразным использование в диагносических целях комплекса исследований: ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ и определение кардиоспецифических ферментов, которые позволяют в раннем периоде выявить поражение сердца, а также дают возможность своевременно оценить тяжесть заболевания, выявить симптомы скрытого поражения миокарда, решить вопрос о необходимой терапии, включая этиотропную и патогенетическую.

Ключевые слова: бруцеллез; эхокардиография; миокардит.

THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH DIFFERENT FORMS OF BRUCELLOSIS

© S. A. Magomedova[1], M. A. Adilova[1], G. A. Gipaeva[2]

[1]Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia;
[2]North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract. It is known that damage organs and systems largely determines the course and outcome of brucellosis, with one of the most frequently involved in the pathological process in the brucellosis infection is the cardiovascular system. The highest incidence of brucellosis in the Republic of Dagestan occur among those aged 15–39 years, the share of this age group accounts for 75 % of all cases of brucellosis in the Republic, which determines a great social and economic costs of brucellosis infection. The article presents the results of a study of the functional state of the cardiovascular system in 222 patients with brucellosis defeat of the cardiovascular system at the age of 16 to 45 years, of which 110 (49.5 %) patients with acute brucellosis, 112 (50.4 %) patients chronic brucellosis. The diagnosis of brucellosis infection was put up on the basis of clinical, laboratory and instrumental complex examination including, including serological tests Heddlsona and Wright, as well as an intradermal allergy test Burne. Identified clinical laboratory, ECG changes and echocardiographic data suggest that it is expedient to use diagnosicheskih complex investigations: Holter ECG, echocardiogram and determination of cardiac enzymes that allow the early period to identify heart disease as well as provide a timely opportunity to assess the severity of of the disease, identify the symptoms of latent myocardial damage, to decide on the necessary treatment, including etiotropic and pathogenic treatment.

Key words: brucellosis; echocardiography; miocarditis.

Республика Дагестан является одной из неблагополучных территорий России по заболеваемости бруцеллезом, показатели которой стабильно превышают таковые по Российской Федерации в 10 и более раз. Высокая заболеваемость людей бруцеллезом, особенно в районах с животноводческой ориентацией сельского хозяйства, отражает неблагополучную эпизоотическую ситуацию [1, 3, 5].

Наибольшая заболеваемость бруцеллезом отмечается среди лиц в возрасте 15–39 лет, на долю этой возрастной группы приходится до 75 % всех случаев

бруцеллеза в республике, что определяет большой социально-экономический ущерб, наносимый бруцеллезной инфекцией [6].

Известно, что поражение органов и систем в значительной мере определяет течение и исход бруцеллеза, при этом одной из наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс при бруцеллезной инфекции является сердечно-сосудистая система (ССС). Патологические изменения со стороны ССС у больных бруцеллезом характеризуются развитием миокардитов, миокардиодистрофий, перикардитов, васкулитов [2, 4]. Исследованиями ряда авторов механизм поражения ССС объясняется влиянием токсико-инфекционных процессов, угнетением функционального состояния антиоксидантной системы, приводящим к нарушению микроциркуляции, развитию ДВС-синдрома, внутриклеточному ацидозу и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), что, в свою очередь, обусловливает, в том числе нарушение различных функций миокарда и сосудов [7, 8, 9].

Целью исследования явилась клинико-инструментальная оценка состояния ССС у больных различными формами бруцеллеза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 222 больных бруцеллезом с поражением сердечно-сосудистой системы в возрасте от 16 до 45 лет, из них 110 (49,5%) больных острым бруцеллезом, 112 (50,4%) больных хроническим бруцеллезом. Диагноз бруцеллезной инфекции был выставлен на основании клинического, комплексного лабораторно-инструментального обследования, включающего, в том числе серологические реакции Хеддльсона и Райта, а также внутрикожную аллергическую пробу Бюрне.

Всем больным была проведена электрокардиография (ЭКГ) на аппарате для снятия ЭКГ в 12 отведениях Dr Lee-310A фирмы Fucuda ME (Япония), эхокардиография (ЭхоКГ) с допплерэхографией с помощью ЭХОкамер SSH-140 A «Toshiba» (Япония), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру на регистраторе ЭКГ по холтеру фирмы «Shiller» (Швейцария) 1996 г. с помощью компьютерной программы MT-200 Holter ECG, проведены биохимические исследования (определение АСТ, КФК, ЛДГ, тропонинов I, СРБ, холестерина).

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятой методике, рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m). В группах с нормальным распределением данных использовали t-критерий Стьюдента, в выборках с распределением, отличным от нормального, применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манни–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Для определения взаимосвязи изучаемых параметров проводили корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы у больных острым бруцеллезом характеризовались кардиалгией (13,6%), сердцебиением (24,5%), приглушенностью тонов (54,5%), наличием систолического шума (15,4%), гипотонией (63,6%), учащением пульса (53,6%).

У больных хроническим бруцеллезом в 20,5% случаев отмечалась кардиалгия, в 10,7% сердцебиение, расширение границ сердца влево у 4,4%, приглушенность тонов — 32,1%, систолический шум у 2,6%, гипотония — 54,5%.

Проведенные нами исследования показали, что повышение активности АСТ крови по сравнению с показателями группы доноров наблюдалось только у больных с тяжелым течением острого бруцеллеза, осложненного миокардитами ($p>0,05$).

Повышение активности ЛДГ у наблюдаемых нами больных острым бруцеллезом выявлено в случаях развития миокардитов и токсической дистрофии миокарда, определяющих тяжелое течение бруцеллезной инфекции, при этом активность ЛДГ повышалась до 1250 ЕД, тогда как в среднем у больных острым бруцеллезом она составляла 335,6±16,3 ЕД.

Исследование уровня креатинфосфониназы МВ-фракции — сердечный тип у наблюдаемых нами больных показало его незначительное повышение как при остром (85,5±1,8 Ед), так и при хроническом (70,4±0,9 Ед) бруцеллезе ($p>005$).

Таким образом, повышение активности сердечных ферментов имеет место у больных бруцеллезом при тяжелых поражениях сердца, таких как миокардиты и тяжелые случаи миокардиодистрофий, определение их активности может помочь при диагностике этих состояний в ранние сроки для проведения адекватной терапии.

Работами ряда авторов показано, что поражение ССС у больных бруцеллезом характеризуется развитием миокардитов, миокардиодистрофий, перикардитов. Нередко эти изменения носят функциональный характер и могут быть выявлены только по результатам специальных исследований, т.к. ни клинические, ни клинико-лабораторные, ни морфологические критерии не дают возможности поставить диагноз дистрофии миокарда (ДМ) и провести своевременный дифференциальный диагноз с инфекционным миокардитом.

Для выявления характера и степени функциональных изменений сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях целесообразно использовать различные инструментальные методы исследования, к которым относится, прежде всего, электрокардиография. Проведенный нами анализ результатов электрокардиографических исследований больных бруцеллезом показал, что ЭКГ-изменения различного характера зарегистрированы у 201 (90,5 %) больного. Анализ результатов ЭКГ-исследования больных бруцеллезом показал, что грубых ЭКГ-нарушений в миокарде у наблюдаемых нами больных выявлено не было. Частота и степень выраженности ЭКГ-изменений в определенной мере зависели от тяжести заболевания бруцеллезной инфекцией: примерно у половины больных бруцеллезом с тяжелым течением заболевания эти изменения были обозначены особенно резко.

Таким образом, изменения на ЭКГ являются основными предикторами поражения сердца у больных бруцеллезом. Для острого бруцеллеза эти изменения чаще носят токсико-инфекционный характер, в то время как очаговые его поражения более характерны для хронического бруцеллеза и выявляются на ЭКГ по типу нарушений ритма, экстрасистолий и неполных блокад предсердно-желудочкового пучка, что обусловлено распространением воспалительного процесса и поражением проводящей системы сердца.

По данным проведенного нами эхокардиографического иссследования (ЭхоКГ), у наблюдаемых больных бруцеллезом частота сердечных сокращений (ЧСС) при остром бруцеллезе составила 80,4 ± 0,5 уд/мин, что достоверно выше в сравнении с группой доноров (70,2 ± 1,2 уд/мин). По результатам ЭхоКГ, средние значения конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ), конечно-систолического объем левого желудочка (КСО ЛЖ), конечно-диастолического индекса левого желудочка (КДИ ЛЖ) и конечно-систолического индекса (КСИ ЛЖ) у больных острым бруцеллезом были достоверно выше показателей доноров, а показатели диастолического размера правого желудочка (ДР ПЖ) у больных острым бруцеллезом приближались к значениям у доноров. Значения конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) у больных острым бруцеллезом существенно не отличались от группы доноров. Сравнивая показатели ударного объема левого желудочка (УО ЛЖ), ударного индекса левого желудочка (УИ ЛЖ), минутного объема (МО) и сердечного индекса (СИ) больных острым бруцеллезом с группой доноров, можно отметить, что они практически не отличались между собой. При оценке показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка (ΔS ЛЖ) больных острым бруцеллезом установлено достоверное снижение средних величин по сравнению с группой здоровых лиц.

Таким образом, у больных острым бруцеллезом увеличивались размеры сердца преимущественно за счет КСО ЛЖ и КСР ЛЖ. МО и СИ не изменялись — некоторое снижение УО ЛЖ компенсировалось увеличением ЧСС, уменьшались показатели насосной функции сердца (ФВ ЛЖ и ΔS ЛЖ).

Статистическое исследование результатов систолической функции сердца у больных ХБ показало, что КСО ЛЖ и КСИ ЛЖ имели тенденцию к увеличению, различия оказались достоверными при сравнении с группой доноров, значения КДО ЛЖ и КДИ ЛЖ были выше, а ДР ПЖ соответствовал показателям здоровых лиц.

Показатели УО ЛЖ, УИ ЛЖ и СИ у больных хроническим бруцеллезом существенно не отличались от таковых в группе доноров. При оценке показателей ФВ ЛЖ и ΔS ЛЖ больных хроническим бруцеллезом установлено снижение их средних величин по сравнению с контрольными значениями; при статистической оценке различия показателей достоверны, что свидетельствует об уменьшении глобальной сократительной способности миокарда при хронической бруцеллезной инфекции.

При исследовании диастолической функции левого желудочка у больных острым бруцеллезом линейная и интегральная скорости раннего диастолического потока (E и Ei) были достоверно снижены в сравнении с группой доноров. Значения A, Ai у больных острым бруцеллезом были существенно выше, чем в группе доноров. Анализируя показатель Tvi у больных острым бруцеллезом нами было отмечено его снижение по сравнению с группой доноров.

Индексы соотношения линейной и интегральной скоростей позднего и раннего наполнения (A/E, Ai/Ei) у больных острым бруцеллезом увеличивались в 1,4 и в 1,6 раза соответственно при сравнении со здоровыми лицами. Показатель суммарной интегральной скорости трансмитрального потока (Tvi) у больных с тяжелым течением острого бруцеллеза достоверно снижался по сравнению с группой здоровых лиц. Анализ диастолической функции левого желудочка у больных хроническим бруцеллезом показал, что показатели E и Ei достоверно отличались и были существенно ниже аналогичных значений в группе доноров, показатели A, Ai были существенно выше, чем в группе здоровых лиц.

При сравнении индексов соотношения линейной и интегральной скоростей позднего наполнения (Ai/Ei) у больных хроническим бруцеллезом с группой доноров выявлено их достоверное увеличение соответственно в 1,2 раза, чем в группе доноров. При анализе Tvi не отмечено достоверных различий у больных хроническим бруцеллезом в сравнении с группой доноров.

Таким образом, проведенные исследования сердечно-сосудистой системы, которые включали ЭКГ, ЭхоКГ, биохимические исследования позволили установить миокардит у 7 (6,3%) больных острым и 1 (0,8%) больного хроническим бруцеллезом. При постановке диагноза миокардит мы придерживались критериев Нью-Йоркской сердечной ассоциации (NYHA 1964, 1973), дополненные Дерюгиным М.Б., Бойцовым С.А., Фадеевым Н.П. (1999). Перикардит был установлен у 2 (0,9%) больных хроническим бруцеллезом и выявлен при ЭхоКГ. У 41 (36,6%) больного хроническим бруцеллезом была диагностирована миокардиодистрофия.

Результаты проведенных нами исследований показали, что ранняя диагностика поражения сердца у больных бруцеллезом дает возможность своевременно оценить тяжесть заболевания, выявить симптомы скрытого поражения миокарда, решить вопрос о необходимости медикаментозной терапии, включая этиотропную, определить сроки пребывания больного в стационаре, реабилитации больных, предупредить формирование миокардитического кардиосклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Д.Р. Зоонозы: актуальные вопросы в клинике. Сб. научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции «Зоонозы: актуальные вопросы в клинике и эксперименте». Махачкала, 2000. С. 3–17.
2. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе. Сб. науч. трудов VI Республиканской научно-практической конф. «Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте». Махачкала, 2000; 131–137.
3. Покровский В.И. и др. Инфекционные болезни. М., 1996; 250–263.
4. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В. Поражение сердца при инфекционных болезнях (клинико-электрокардиографическая диагностика). СПб., 2003.
5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. М., 1999; 322–338.
6. Ющук М.Д., Ахмедова М.Д., Магомедова С.А. Клинико-инструментальная и лабораторная оценка поражения миокарда у больных острым бруцеллезом. Эпидемиология и инфекционные болезни, 2010; 1: 45–48.
7. Kaneko M., Hayashi H., Kobayashi A. Stunned myocardium and oxygen free radicals — sarcolemmal membrane damage due to oxygen free radicals. Jpn Circulat J 1991; 55: 885–892.
8. Karabulut AB, Sonmez E, Bayindir Y. Effect of the treatment of brucellosis on leukocyte superoxide dismutase activity and plasma nitric oxide level. Ann Clin Biochem. 2005 Mar; 42 (Pt 2): 130–132.
9. Pazderka E., Jones S.W. Brucella abortus endocarditis. Successful treatment of an infected aortic valve. Arch. Intern. Med. 1982; 142 (8): 1567–1568.

REFERENCES

1. Ahmedov D.R. Zoonozyi: aktualnyie voprosyi v klinike [Zoonoses: current issues in the clinic]. Sb. nauchnyih trudov VI Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zoonozyi: aktualnyie voprosyi v klinike i eksperimente». Mahachkala, 2000. 3–17. (in Russian).
2. Belozerov E.S., Zmushko E.I. Organopatologiya pri brutselleze [Organophile in brucellosis]. Sb. nauch. trudov VI Respublikanskoy nauchno-prakticheskoy konf. «Zoonozyi: Aktualnyie problemyi v klinike i eksperimente». Mahachkala, 2000; 131–137. (in Russian).
3. Pokrovskiy V.I. i dr. Infektsionnyie bolezni [Infectious diseases]. M., 1996.— S.250–263. (in Russian).
4. Finogeev Yu.P., Lobzin Yu.V. Porajenie serdtsa pri infektsion-nyih boleznyah (kliniko-elektrokardiograficheskaya diagnostika) [Cardiac involvement in infectious diseases (clinical and electrocardiographic diagnosis)]. SPb., 2003. (in Russian).
5. Yuschuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Lektsii po infektsionnyim boleznyam [Lectures on infectious diseases]. M., 1999.; 322–338. (in Russian).
6. Yuschuk M.D., Ahmedova M.D., Magomedova S.A. Kliniko-instrumentalnaya i laboratornaya otsenka porajeniya miokarda u bolnyih ostryim brutsellezom [Clinical-instrumental and laboratory evaluation of myocardial damage in patients with acute brucellosis]. Epidemiologiya i infektsionnyie bolezni, 2010; 1: 45–48. (in Russian).
7. Kaneko M., Hayashi H., Kobayashi A. Stunned myocardium and oxy-gen free radicals — sarcolemmal membrane damage due to oxygen free radicals. Jpn Circulat J 1991; 55: 885–892.
8. Karabulut AB, Sonmez E, Bayindir Y. Effect of the treatment of bru-cellosis on leukocyte superoxide dismutase activity and plasma nitric oxide level. Ann Clin Biochem. 2005 Mar; 42 (Pt 2): 130–132.

9. Pazderka E., Jones S.W. Brucella abortus endocarditis. Successful treatment of an infected aortic valve. Arch. Intern. Med. 1982; 142 (8): 1567–1568.

◆ Информация об авторах

Магомедова Саниат Ахмедгаджиевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней ФПК и ППС. ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России. 367000, Махачкала, пл. Ленина, д. 1 а. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru.

Адилова Мадина Арсланбековна — ассистент, кафедра эпидемиологии. ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава России. 367000, Махачкала, пл. Ленина, д. 1 а. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru.

Гипаева Галимат Абдурашидовна — ассистент, кафедра инфекционных болезней. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 362000, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: gipaeva@rambler.ru.

Magomedova Saniyat Ahmedgadzhievna — MD, PhD, Associate Professor, Postgraduate Department of Infections Diseases. Dagestan State Medical Academy. 1 a, Lenina Pl., Makhachkala, 367000, Russia. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru.

Adilova Madina Arslanbekovna — Assistant Professor, Department of Epidemiology. Dagestan State Medical Academy. 1 a, Lenina Pl., Makhachkala, 367000, Russia. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru.

Gipaeva Galimat Abdurashidovna — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Infections Diseases. North Ossetian State Medical Academy. 40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362000, Russia. E-mail: gipaeva@rambler.ru.

УДК: 616.9-053.2+ 615.8

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ-РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СВЕТЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ

© Н.В. Скрипченко[1], Е.В. Пронина[2], Т.Г. Лепихина[2], О.Н. Владимирова[3], М.В. Иванова[1], Н.В. Гончар[2], Л.Г. Горячева[1], М.К. Бехтерева[1], И.В. Бабаченко[1]

[1]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2]ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург;
[3]ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

Резюме. Инфекционные болезни относятся к самым частым и распространенным заболеваниям среди населения, в том числе среди детей. Перенесенная инфекционная патология часто сопровождается нарушениями структуры и функций организма, что требует проведения мероприятий по медицинской реабилитации. *Целью* настоящего исследования является обоснование необходимости проведения реабилитационных мероприятий определенного уровня и формы детям, перенесшим различные инфекционные заболевания. Основная задача исследования: определение нарушений структуры и функций организма у детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний в соответствии с международной классификацией функционирования (МКФ). *Материалы и методы*. Проведена оценка состояния здоровья 103 детей, выписанных из различных отделений научно-исследовательского института Детских инфекций (НИИДИ) (отделение респираторных, кишечных инфекций, нейроинфекций и отделения гепатитов) с помощью доменов здоровья согласно МКФ. *Результаты*. Установлены 5 групп детей в соответствии со степенью нарушенных функций организма по МКФ. Более 36 % детей, находящихся на лечении в клинической больнице научно-исследовательского института детских инфекций, необходимо проведение медицинской реабилитации в условиях амбулаторно-поликлинического и реабилитационного отделения НИИДИ. МКФ может быть использована для разработки обоснования уровня и формы проведения реабилитационных мероприятий у каждого ребенка, перенесшего инфекционную патологию. Применение системы МКФ позволяет адресно составлять индивидуальный план реабилитации с контролем ее выполнения и оценкой эффективности.

Ключевые слова: дети; инфекционные болезни; международная классификация функционирования; медицинская реабилитация.

MEDICAL REHABILITATION OF CHILDREN RECONVALESCENT FROM INFECTIOUS DISEASES ACCORDING TO THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF IMPAIRMENTS, DISABILITIES AND HANDICAPS

© N.V. Skripchenko[1], E.V. Pronina[2], T.G. Lepikhina[2], O.N. Vladimirova[3], M.V. Ivanova[1], N.V. Gonchar[2], L.G. Goryacheva[1], M.K. Bekhtereva[1], I.V. Babachenko[1]

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;
[2]Federal Research Institute of Pediatric Infections, Saint Petersburg, Russia;
[3]Saint Petersburg Postgraduate Institute of Medical Experts, Russia

Abstract. Infectious diseases are referred to as the most frequent and common diseases in our population, in children as well. Infectious pathology is often followed by the disorders in the organism structure and functions that requires medical rehabilitation measures. *The purpose* of this work is to prove the necessity of rehabilitation measures of certain level and form for those children who had different infectious diseases. The main research aim is to determine the organism disorders in its structure and functions in those children who recovered from infectious diseases according to the International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH). *Materials and methods*: there was performed the health assessment of 103 children who had been discharged from the infectious departments of Scientific Research Institute of Children's Infections (Departments of Respiratory Infections, Intestinal Infections, Neuroinfections, and Hepatitis) according to the health domains of ICIDH. *Results*: according to the stage of the organism disorders by ICIDH there were determined five groups. More than 36 % of children from the groups 3, 4, and 5 required the second stage of rehabilitation measures at the polyclinic and rehabilitation departments of Scientific Research Institute of Children's Infections. *Conclu-*

sion: International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps (ICIDH) can be used to develop the reasoning of level and form of rehabilitation measures in every child who had an infectious pathology.

Key words: children; infectious diseases; International Classification of Impairments; Disabilities and Handicaps (ICIDH); medical rehabilitation.

Инфекционные болезни относятся к самым частым и распространенным заболеваниям среди населения, в том числе среди детей. В структуре общей заболеваемости детей до 90% приходится на инфекционную патологию, а в структуре младенческой смертности инфекционная патология (внутриутробная инфекция, врожденные пороки развития) достигает 56–70% [4]. После перенесенных инфекций нередко развиваются серьезные соматические и неврологические осложнения, что может привести к инвалидности пациентов, спровоцировать развитие других тяжелых заболеваний. Около 50% всех случаев инвалидности у детей сопряжены с инфекционной патологией, а в структуре летальности детей первого года жизни на инфекционные болезни приходится около 70% [4]. Именно поэтому необходима система мероприятий по диспансеризации и медицинской реабилитации пациентов для целенаправленного предупреждения нежелательных последствий, восстановления утраченных функций организма и профилактики инвалидности.

Характер инфекционного процесса у детей определяется возрастными особенностями становления функциональной активности всех органов и систем, когда формируются защитно-приспособительные механизмы адекватной реакции на инфекционный стресс. Выделяют 5 критических периодов развития иммунобиологической реактивности детей, которая в значительной степени определяет уровень инфекционной заболеваемости, а также течение и исходы патологического процесса: период новорожденности, возраст 3–6 месяцев жизни, второй год жизни, 4–6 лет и 12–14 лет [4]. Возрастная морфофункциональная незрелость клеточного и гуморального иммунитета у детей в сочетании с несостоятельностью нейроэндокринной регуляции, метаболической недостаточностью, конституциональными особенностями, социальными, экологическими и инфекционными факторами способствует также формированию особенностей инфекционного иммунитета у детей, от которого зависит исход заболевания.

Один из значимых разделов организации оказания медицинской помощи инфекционным больным — это предупреждение рецидивов болезни и ее перехода в хроническое течение, своевременная диагностика рецидивов и осложнений. Уже в остром периоде болезни и особенно в периоде ранней реконвалесценции возможно осуществление целенаправленных действий, предупреждающих нежелательные последствия и ускоряющих восстановление функций организма. Эти реабилитационные мероприятия являются профилактическими в отношении возможных нарушений, а проведение диспансеризации оказывается последовательным и логическим продолжением реабилитации первого этапа. В дальнейшем процесс медико-социальной реабилитации после перенесенного острого инфекционного заболевания в 10 раз более продолжительный, чем курс лечения острой фазы заболевания, а проблема медико-социальной реабилитации больных, перенесших острое, в том числе инфекционное заболевание, становится одной из важных общечеловеческих и государственных междисциплинарных задач [1].

В зависимости от уровня приложения реабилитационных усилий (организм, личность, социум) можно выделить термины «медицинская реабилитация», «реабилитация», «абилитация» больных и инвалидов (табл. 1).

Медицинская реабилитация представляет собой комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или

Таблица 1

Понятия «медицинская реабилитация», «реабилитация» и «абилитация»

Понятие	Сфера приложения реабилитационных усилий	Цель реабилитационных мероприятий	Оценка эффективности
Медицинская реабилитация	Функции и структуры организма	Восстановление или компенсация функции и структур организма	По изменению функций и структур
Реабилитация	Способности (активность и участие) личности	Восстановление или компенсация способностей	По изменению категорий ограничений жизнедеятельности (активности и участия)
Абилитация		Формирование способностей	

Таблица 2

Этапы медицинской реабилитации: методические и организационные аспекты

Этапы медицинской реабилитации	Показания для определенного этапа медицинской реабилитации	Организация медицинской реабилитации
Первый этап медицинской реабилитации	• острый период течения заболевания или травмы; • при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала); • при отсутствии противопоказаний к методам реабилитации	В различных отделениях, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания
Второй этап медицинской реабилитации	• в ранний восстановительный период течения заболевания или травмы; в поздний реабилитационный период; в период остаточных явлений течения заболевания; • при хроническом течении заболевания вне обострения	В стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центрах, отделениях реабилитации)
Третий этап медицинской реабилитации	• в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания; • при хроническом течении заболевания вне обострения; • при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (оценка реабилитационного потенциала и реабилитационного прогноза)	В отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), специалистами по профилю оказываемой помощи медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, а также выездными бригадами на дому

частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество [1].

Медицинская реабилитация проводится на основании Порядка организации медицинской реабилитации, утвержденного приказом Минздрава России от 29.12.2012 N 1705 н [2], в соответствии с определенными показаниями (табл. 2) и включает в себя:

а) оценку (диагностику) клинического состояния пациента; факторов риска проведения реабилитационных мероприятий; факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий; морфологических параметров; функциональных резервов организма; состояния высших психических функций и эмоциональной сферы; нарушений бытовых и профессиональных навыков; ограничения активности и участия в значимых для пациента событиях частной и общественной жизни; факторов окружающей среды, влияющих на исход реабилитационного процесса;
б) формирование цели проведения реабилитационных мероприятий, программы реабилитации, комплексное применение лекарственной и немедикаментозной (технологий физиотерапии, лечебной физкультуры, массажа, лечебного и профилактического питания, мануальной терапии, психотерапии, рефлексотерапии и методов с применением природных лечебных факторов) терапии, а также средств, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и (или) функциональные возможности пациента к окружающей среде, в том числе посредством использования средств передвижения, протезирования и ортезирования;
в) оценку эффективности реабилитационных мероприятий и прогноз.

Исследованиями, проведенными ранее, было показано, что около 40 % детей, выписанных из инфекционного стационара, требуют проведения мероприятий медицинской реабилитации [3]. При этом

[1] Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации, № 48, 28.11.2011, ст. 6724.

[2] О порядке организации медицинской реабилитации: приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1705н // Российская газета (специальный выпуск), № 90/1, 25.04.2013.

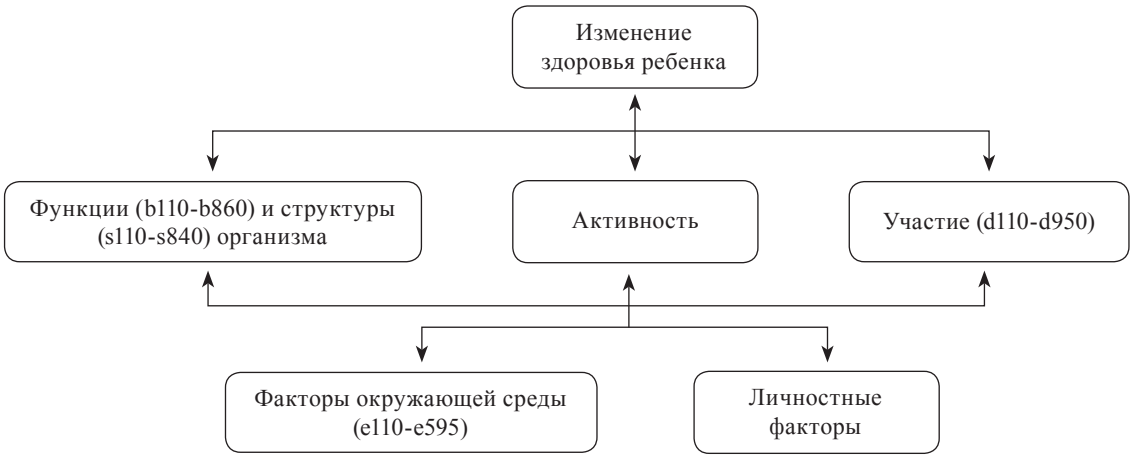


Рис. 1. Систематизация процесса функционирования и способностей ребенка с помощью бипсихосоциальной концепции МКФ

в зависимости от профиля инфекционного отделения потребность в реабилитации 2-го этапа может колебаться от 0,7 до 100%.

Описание процесса функционирования и способностей ребенка возможно с помощью доменов здоровья и доменов, связанных со здоровьем, систематизированных информационной концепцией «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) (ВОЗ, 2001) [2]. Для детей и подростков разработана адаптированная её версия «Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для детей и подростков» — МКФ-ДП, слияние которой с МКФ одобрено в 2012 г.

МКФ использует буквенно-цифровую систему, в которой буквы используются для обозначения функций и структур, а следующий за ними числовой код обозначает их степень нарушения. Так, для описания функционирования организма МКФ предлагаются домены функций (b110-b860) и домены структур (s110-s840) (рис. 1).

Оценка степени нарушенных функций имеет 5 градаций: 0 — нет нарушений, 1 — незначительные нарушения, 2 — умеренные нарушения, 3 — выраженные нарушения, 4 — значительно выраженные нарушения.

Методом случайной выборки проведено обследование 103 детей, выписанных из разных отделений клинической больницы научно-исследовательского института детских инфекций: 25 детей из отделения гепатитов, 28 — из отделения кишечных инфекций, 25 — из отделения респираторных инфекций, 25 — из отделения нейроинфекций. Согласно МКФ всем детям проведена оценка состояния здоровья с помощью доменов и категорий, с оценкой степени нарушенных функций и структур организма после перенесенного инфекционного заболевания. (табл. 3).

Дети, у которых не было выявлено нарушений каких-либо функций и структур организма при выписке из инфекционного стационара (1 группировочный признак), не нуждались в дальнейшем в каком-либо наблюдении. При наличии у ребенка I степени (незначительной) нарушенных функций (2 группировочный признак) требовалось наблюдение врача-инфекциониста в условиях поликлиники по месту жительства. При II (умеренной) степени нарушенных функций организма (3 группировочный признак) детям-реконвалесцентам инфекционной патологии требовалось диспансерное наблюдение и проведение реабилитационных мероприятий в условиях дневного стационара в амбулаторно-поликлиническом отделении НИИДИ. Наличие III (выраженной) и IV (значительно выраженной) степеней нарушения функций (4 и 5 группировочный признак соответственно) вызывает необходимость перевода на реабилитационное отделение для осуществления комплексной реабилитации в условиях стационара.

Систематизирование информации не только о диагнозе ребенка, но и о нарушениях функций и структур организма, позволили определить комплекс показаний для конкретных реабилитационных воздействий, адресно разработать программу реабилитации и форму ее проведения.

Авторами в ходе данного исследования все выписанные из инфекционных отделений дети условно были разделены на 5 групп по группировочному признаку, который определялся как необходимость для каждого ребенка-реконвалесцента инфекционного заболевания дальнейшей реабилитации согласно степени выраженности нарушения функции и структуры

Таблица 3

Домены и категории нарушений функций и структур организма у детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний

Некоторые клинические примеры (диагнозы)	Домены и категории нарушений функций и структур		Прогнозируемый результат
	Буквенно-цифровой код	Детализация доменов и категорий	
Затяжная желтуха новорожденных	b 598.1	Легкие нарушения функции пищеварительной, эндокринной систем и метаболизма, другие уточненные	b 598.0
Вирусный гепатит В	b 515.1 b 525.1 b 535.1 s560.17	Легкие нарушения функции пищеварения Легкие нарушения функции дефекации Легкие нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Легкие качественные изменения структуры печени	b 515.0 b 525.0 b 535.0 s560.0
Хронический цитомегаловирусный гепатит с исходом в фиброз	b 515.2 b 525.2 b 535.2 s560.27	Умеренные нарушения функции пищеварения Умеренные нарушения функции дефекации Умеренные нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Умеренные качественные изменения структуры печени	b 515.1 b 525.1 b 535.1 s560.17
Аутоиммунный гепатит с высокой степенью активности, формирующийся цирроз	b 515.3 b 520.3 b 525.2 b 530.3 b 535.3 b 550.2 b 430.3 b 435.3 s560.37	Тяжелые нарушения функции пищеварения Тяжелые нарушения функции ассимиляции Умеренные нарушения функции дефекации Тяжелые нарушения функции сохранения массы тела Тяжелые нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Умеренные нарушения функции терморегуляции Тяжелые нарушения функции системы крови Тяжелые нарушения функции иммунной системы Тяжелые качественные изменения структуры печени	b 515.2 b 520.2 b 525.1 b 530.2 b 535.1 b 550.0 b 430.2 b 435.2 s560.27
TTV-гепатит на фоне жирового гепатоза, метаболический синдром, бронхиальная астма	b 515.3 b 520.3 b 540.3 b 545.2 b 555.2 b 440.1 b 455.2 b 460.2 s560.37	Тяжелые нарушения функции пищеварения Тяжелые нарушения функции ассимиляции Тяжелые нарушения общих метаболических функций Умеренные нарушения водного, минерального, электролитного баланса Умеренные нарушения функции эндокринных желез Легкие нарушения функции дыхания Умеренные нарушения функции толерантности к физической нагрузке Умеренные нарушения ощущений, связанных с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательных систем Тяжелые качественные изменения структуры печени	b 515.2 b 520.2 b 540.2 b 545.1 b 555.1 b 440.1 b 455.1 b 460.1 s560.27
Дисбактериоз вследствие сальмонеллёза	b 515.2 b 520.2 b 525.2 b 530.2 b 535.2 b 540.2	Умеренные нарушения функции пищеварения Умеренные нарушения функции ассимиляции Умеренные нарушения функции дефекации Умеренные нарушения функции сохранения массы тела Умеренные нарушения ощущений, связанных с пищеварительной системой Умеренные нарушения общих метаболических функций	b 515.1 b 520.1 b 525.1 b 530.1 b 535.1 b 540.1
Менингит энтеровирусный	b 126.1 b 130.1 b 134.1 b 147.1	Легкие нарушения темперамента и личностных функций Легкие нарушения волевых и побудительных функций Легкие нарушения функции сна Легкие нарушения психомоторных функций	b 126.0 b 130.0 b 134.0 b 147.0
Гемофильный менингит	b 126.3 b 130.3 b 134.3 b 147.3 s130.27	Тяжелые нарушения темперамента и личностных функций Тяжелые нарушения волевых и побудительных функций Тяжелые нарушения функции сна Тяжелые нарушения психомоторных функций Умеренные качественные изменения структуры мозговых оболочек	b 126.2 b 130.2 b 134.2 b 147.2 s130.17
Обструктивный бронхит	b 440.1 b 435.1	Легкие нарушения функции дыхания Легкие нарушения функции иммунной системы	b 440.0 b 435.0
Хронический бронхиолит, диффузные бронхоэктазы, ХДН 1-й ст.	b 410.2 b 440.2 b 435.2 b 455.2 b 460.2 s410.27* s430.273*	Умеренные нарушения функции сердца Умеренные нарушения функции дыхания Умеренные нарушения функции иммунной системы Умеренные нарушения функции толерантности к физической нагрузке Умеренные нарушения ощущений, связанных с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательных систем Умеренные качественные изменения структуры сердечно-сосудистой системы Умеренные качественные с обеих сторон изменения структуры дыхательной системы	b 410.1 b 440.1 b 435.1 b 455.1 b 460.1 s410.27 s430.273

Таблица 4

Распределение детей-реконвалесцентов инфекционного заболевания, выписанных из клинической больницы НИИДИ, в зависимости необходимости осуществления реабилитационных мероприятий (пилотное исследование)

Дети-реконвалесценты	Количество детей, абс.	Удельный вес среди обследованных детей, %
Не требующие дальнейшего диспансерного наблюдения (без осложнений и последствий перенесенного заболевания)	13	12,6
Требующие диспансерного наблюдения в условиях детской поликлиники у врача-инфекциониста	53	51,5
Требующие наблюдения в амбулаторно-поликлиническом отделении НИИДИ	18	17,5
Требующие проведения медицинской реабилитации 2-го этапа в стационаре восстановительной терапии НИИДИ	16	15,5
Требующие реабилитации 3-го этапа (с тяжелыми и стойкими последствиями инфекционного заболевания, ограничивающего жизнедеятельность ребенка, т. е. дети-инвалиды)	3	2,9
Всего	103	100,0

(табл. 4). Дети 3, 4 и 5-й групп (36%) требуют дальнейшего наблюдения специалистами НИИДИ в условиях амбулаторно-поликлинического отделения, либо лечения в реабилитационном отделении, а около 3% из них имеют тяжелые нарушения здоровья со стойкими нарушениями функций организма, не исключающими возможную инвалидность. Эти данные подтверждают ранее проведенные исследования о необходимости организации реабилитационных отделений для детей, перенесших инфекционные заболевания. Использование информационной системы МКФ у детей — реконвалесцентов и кодировка нарушений функционирования после выздоровления от инфекционного заболевания позволила выявить целый ряд нарушений функций и структур организма, которые могут быть восстановлены или компенсированы мероприятиями медицинской реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлено:

1. Более 36% детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний, находящихся на лечении в клинической больнице научно-исследовательского института детских инфекций, необходимо проведение реабилитационных мероприятий в условиях амбулаторно-поликлинического, либо стационарного отделений медицинской реабилитации.
2. У детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний определяются домены нарушений функций и структур организма по разным разделам и разной степени согласно МКФ, что подчеркивает необходимость системного и комплексного подхода к осуществлению реабилитационных мероприятий и форме их проведения.
3. Применение системы МКФ позволяет адресно составлять индивидуальный план реабилитации с контролем ее выполнения и оценкой эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская реабилитация. Под ред. В.И. Боголюбова. Кн. 1 М.: Изд-во БИНОМ; 2010; 378.
2. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: 54-й сессия ассамблеи Всемирной Организации Здравоохранения 22 мая 2001 года. Библиотечная служба ВОЗ. Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов Министерства труда и социального развития Российской Федерации, 2003; 228.
3. Пронина Е.В., Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Гончар Н.В., Бехтерева М.К., Бабаченко И.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. К вопросу об организации отделений реабилитации в стационарах инфекционного профиля для детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний. Детские инфекции, 2014; 4: 50–55.
4. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина и К.В. Жданова. Кн. 1. СПб.: Фолиант; 2011.

REFERENCES

1. Bogolyubov V.I., ed. Medicinskaya reabilitacia. Kniga 1. [Medical rehabilitation. Book 1]. M.: BINOM; 2010. (in Russian).
2. Mezhdunarodnaya klassifikacia funkcionirovaniya, ogranichenii zhiznedeyatelnosti i zdorovia: 54ia sessia assamblei Vsemirnoi Organizacii Zdravoohraneniya 22 maia 2001 goda. [International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps: 54th session of the World Health Assembly in May 22, 2001.

Library Service of the World Health Organization]. Sankt-Peterburgskii institut usovershenstvovaniia vrachei-ekspertov Ministerstva truda i socialnogo razvitiia Rossiiskoi Federacii; 2003. (in Russian).
3. Pronina E.V., Skripchenko N.V., Ivanova M.V., Gonchar N.V., Goryacheva L.G., Behtereva M.K., Babachenko I.V., Rogozina N.V. K voprosu ob organizacii otdelenii reabilitacii v stacionarah infekcionnogo profilya dlya detei-rekonvalescentov infekcionnyh zabolevanii. [About organization of rehabilitations departments in infections hospitals for children who overcame their infectious diseases]. Detskie infekcii. 2014; N 4: 50–55. (in Russian).
4. Lobzin Y.V. and Zhdanov K.V., ed. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. Kniga 1. [Infectious deseases manual. Book 1]. SPb.: Foliant; 2011. (in Russian).

◆ Информация об авторах

Скрипченко Наталья Викторовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: snv@niidi.ru.

Skripchenko Natalia Viktorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: snv@niidi.ru.

Пронина Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующая, отдел реабилитации и восстановительной терапии. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9. E-mail: doktorpronina@list.ru.

Pronina Elena Vladimirovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Rehabilitation and Restorative Therapy. Federal Research Institute of Pediatric Infections. 9, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: doktorpronina@list.ru.

Лепихина Татьяна Геннадьевна — аспирант, отдел реабилитации и восстановительной терапии. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9. E-mail: side-tf@yandex.ru.

Lepikhina Tatiana Gennadievna — Postgraduate Student. Department of Rehabilitation and Restorative Therapy. Federal Research Institute of Pediatric Infections. 9, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: side-tf@yandex.ru.

Владимирова Оксана Николаевна — канд. мед. наук, доцент, Кафедра организации здравоохранения, МСЭ и реабилитации. ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России. 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский , д. 11/12. E-mail: vladox1204@yandex.ru.

Vladimirova Oksana Nikolaevna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Health Organization, Medical and Social Expertise and Rehabilitation. Saint Petersburg Postgraduate Institute of Medical Experts. 11/12, Bolshoy Sampsonievsky pr., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: vladox1204@yandex.ru.

Иванова Марина Витальевна — канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: doctor-ivanova@yandex.ru.

Ivanova Marina Vitalievna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: doctor-ivanova@yandex.ru.

Гончар Наталья Васильевна — д-р мед. наук, профессор, отдел кишечных инфекций. ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России». 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9. E-mail: nvgonchar@yandex.ru.

Gonchar Natalia Vasilievna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Intestinal Infections. Federal Research Institute of Pediatric Infections. 9, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nvgonchar@yandex.ru.

Горячёва Лариса Георгиевна — д-р мед. наук, профессор, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: goriacheva@list.ru.

Goryacheva Larisa Georgievna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: goriacheva@list.ru.

Бехтерева Мария Константиновна — канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Bekhtereva Maria Konstantinovna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mkbechtereva@mail.ru.

Бабаченко Ирина Владимировна — д-р мед. наук, профессор, каф. инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

Babachenko Irina Vladimirovna — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor. Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: babachenko-doc@mail.ru.

УДК: 616-006:612.34: 304.3

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ И ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ С СОХРАНЕНИЕМ ПРИВРАТНИКА В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

© Н. Ю. Коханенко[1], К. В. Павелец[2], Ю. В. Радионов[3], Ю. Н. Ширяев[1], Н. Ю. Борисова[1]

[1] ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург;
[3] СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург

Резюме. В работе представлена сравнительная оценка качества жизни (КЖ) 97 больных после панкреатодуоденальной резекции (ПДР), 42 из которых (43,3 %) были выполнены в классическом варианте с дистальной резекцией желудка и 55 (56,7 %) — по методике с сохранением привратника. КЖ оценивали с помощью опросника Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) EORTC-QLQ-C30, version 3.0, который является оптимальным методом оценки КЖ у пациентов данной категории. Показанием к операции у всех пациентов был рак головки поджелудочной железы и периампулярной области. Все больные были разделены на три подгруппы в зависимости от сроков обследования (до 6 месяцев, 6–12 месяцев, более 12 месяцев). Выявлено, что у пациентов, обследованных в период до 6 месяцев после операции, отмечены более низкие показатели общего состояния здоровья, чем при обследовании в поздние сроки. После пилоруссохраняющей панкреатодуоденальной резекции (ППДР) прослеживаются более высокие показатели физического, ролевого, эмоционального, познавательного, социального функционирования, чем у пациентов после гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), но статистически эти различия недостоверны ($p > 0,05$). Финансовые трудности регистрировали во все сроки исследования у больных обеих групп. Наиболее высокий уровень финансовых трудностей выявлен у пациентов, обследованных спустя один год после ППДР (65,2 балла), а после ГПДР — у пациентов, обследованных до 6 месяцев после операции (56,7 баллов), показатели статистически не отличались. КЖ пациентов, перенесших ППДР и ГПДР, не имело статистически достоверных межгрупповых различий в разные сроки после операции.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; периампулярный рак; гастропанкреатодуоденальная резекция; пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция; качество жизни.

QUALITY OF LIFE AFTER WHIPPLE PANCREATODUODENECTOMY AND PYLORUS-PRESERVING PANCREATODUODENECTOMY: A COMPARATIVE STUDY

© N. Yu. Kokhanenko[1], K. V. Pavelets[2], Yu. V. Radionov[3], Yu. N. Shiryaev[1], N. Yu. Borisova[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;
[2] Saint Petersburg State City Mariinskaja Hospital, Russia;
[3] Saint Petersburg State Pokrovskaja Hospital, Russia

Abstract. The authors performed a comparative analysis of the Quality of life (QOL) in 97 patients after pancreatoduodenectomy, 55 of whom underwent pylorus-preserving surgery (PPDE), and 42 underwent classic Whipple procedure (GPDE). QOL was evaluated using questionnaire EORTC-QLQ-C30, version 3.0, and both analyzed groups were divided into 3 subgroups according to the time period after the surgery (less than 6 mo, 6–12 mo, and more than 12 mo). All the patients were operated on for pancreatic or periampullary cancer. During the first period after surgery (less than 6 mo), the integral QOL index is lower than in patients who were examined after the first 6 mo. After PPDE, parameters of physical, role, emotional, cognitive, and social functioning were higher than after GPDE; however, these differences were not statistically significant ($p > 0,05$). Indicators of QOL have changed with time, but intergroup (PPDE vs GPDE) differences were not statistically significant in every analyzed time period after surgery. Financial constrains were registered in patients of both groups and at different times after surgical treatment.

Key words: pancreatic cancer; periampullary cancer; whipple pancreatoduodenectomy; pylorus-preserving pancreatoduodenectomy; quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Рак головки поджелудочной железы регистрируется у 70–75% больных панкреатической карциномой [2, 7]. Пристальное внимание к его диагностике и лечению вызвано ростом заболеваемости и смертности во всём мире, а также неудовлетворительными результатами лечения: после установления диагноза до 90% больных умирают в течение года [4, 5]. Хирургическое лечение является единственным потенциально радикальным методом лечения пациентов, страдающих раком панкреатодуоденальной зоны [1, 3]. На современном этапе панкреатодуоденальная резекция (ПДР) выполняется практически во всех крупных стационарах, однако наличие таких последствий резекции желудка при гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР), как демпинг-синдром и медленное восстановление дооперационной массы тела больных, нередко ведет к довольно высокой частоте неблагоприятных послеоперационных функциональных результатов. Это усложняет реабилитацию больных, снижает их качество жизни (КЖ) и ограничивает социальную активность [6]. Поэтому появились работы, посвященные внедрению в клиническую практику вариантов ПДР с сохранением привратника (ППДР) [8].

Несмотря на стремительное развитие медицины, проблема КЖ пациентов, перенесших ПДР по поводу рака поджелудочной железы, остаётся актуальной, так как общий показатель КЖ имеет не только прогностическое значение, но и позволяет продемонстрировать изменение функционального состояния органов ЖКТ, а также эффективность проводимой терапии в послеоперационном периоде.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить качество жизни пациентов в разные сроки после пилоруссохраняющей и гастропанкреатодуоденальной резекции, выполненных по поводу опухолей периампулярной области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2008 по 2013 гг. на клинических базах кафедры факультетской хирургии имени проф. А. А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета исследовано 97 больных, которым была выполнена ПДР по поводу опухолей периампулярной области, 55 (56,7%) пациентов после ППДР и 42 (43,3%) — после ГПДР. Для изучения КЖ больные были разделены на 3 подгруппы: 1 — исследованы в период до 6 мес после операции (n=27 (27,8%), из них 17 (30,9%) перенесли ППДР и 10 (23,8%) — ГПДР); 2 — в период от 6 до 12 мес (n=31 (32,0%), в том числе 16 (29,1%) после ППДР и 15 (35,7%) после ГПДР); 3 — в сроки свыше 12 мес (n=39 (40,2%) — соответственно, 22 (40,0%) и 17 (40,5%)). С целью оценки КЖ использовали опросник Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) EORTC-QLQ-C30, version 3.0., состоящий из 30 вопросов, 5 функциональных шкал (физическое, ролевое, познавательное, эмоциональное и социальное благополучие), 3 шкал симптоматики (усталость, боль, тошнота и рвота) и 6 одиночных пунктов. Он является оптимальным методом оценки КЖ у пациентов данной категории. Полученные данные оценивали путем подсчета среднего арифметического числовых значений по соответствующей шкале. Затем, используя стандартную формулу, преобразовывали результаты в числовой ряд от 0 до 100. По функциональным шкалам большее количество баллов означало более высокий уровень функционирования (лучший результат). По симптоматическим шкалам — наоборот, большее количество баллов соответствовало большей выраженности симптомов (худший результат). Таким образом, оценка 100 баллов по определенной шкале или пункту соответствовала или наилучшей из возможных оценок функции/качества жизни, или максимальному проявлению симптома.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования отражены в таблице 1 и представлены в отношении данных, полученных в генеральной популяции (EORTC-QLQ-C30 Reference Values, n=1965), значения которых соответствовали 100 баллам.

При анализе данных таблицы 1 видно, что у пациентов, обследованных в период 6–12 мес после операции, отмечены более высокие показатели КЖ, чем у пациентов, обследованных в период до 6 мес. Однако при обследовании спустя 12 мес регистрируется снижение КЖ. Очевидно, это связано с прогрессированием заболевания у большинства пациентов. В группе больных после ППДР в разные сроки исследования прослеживаются более высокие показатели общего состояния здоровья (физическое, ролевое, эмоциональное, познавательное, социальное функционирование), в отличие от пациентов, перенесших ГПДР, но статистически эти различия недостоверны ($p > 0,05$).

При обследовании в сроки до 6 мес после ПДР качество жизни пациентов обусловлено наличием большинства исследуемых симптомов (усталость, боль, одышка, бессоница, потеря аппетита, диарея), причем данные показатели выражены практически в равной степени в анализируемых группах. При обследовании в сроки 6–12 мес в группе ППДР наиболее часто встречались такие симптомы, как диа-

Таблица 1

Сравнительная оценка КЖ после ППДР и ГПДР

Сроки исследования / Шкала	до 6 мес		6–12 мес		более 12 мес	
	ППДР (n=17)	ГПДР (n=10)	ППДР (n=16)	ГПДР (n=15)	ППДР (n=22)	ГПДР (n=17)
Общее состояние здоровья	42,6	47,5	49,0	61,7	46,2	59,8
Физическое функционирование	57,3	48,7	67,9	59,6	62,7	62,0
Ролевое функционирование	58,8	56,7	72,9	62,2	61,4	62,7
Эмоциональное функционирование	74,0	55,8	83,3	74,4	73,1	77,5
Познавательное функционирование	65,7	63,3	74,0	73,3	72,0	72,5
Социальное функционирование	65,7	51,7	68,8	64,4	41,7	74,5
Усталость	32,7	53,3	22,2	43,7	37,9	33,3
Боль	34,3	60,0	26,0	43,3	42,4	34,3
Одышка	39,2	63,3	14,6	40,0	27,3	37,3
Бессоница	29,4	30,0	12,5	40,0	31,8	45,1
Потеря аппетита	31,4	36,7	27,1	40,0	34,8	33,3
Запоры	5,9	6,7	22,9	8,9	9,1	23,5
Диарея	45,1	66,7	33,3	37,8	47,0	33,3
Финансовые трудности	47,1	56,7	43,8	46,7	65,2	49,0

рея (33,3 балла), потеря аппетита (27,1 балл), боли (26,0 баллов) и усталость (22,2 балла); в группе ГПДР преобладали усталость (43,7 баллов), боль (43,3 балла), а также в равной степени одышка, потеря аппетита, бессонница (по 40,0 баллов). Степень общего состояния здоровья пациентов, обследованных спустя 12 мес после ППДР, обусловлена диареей (47,0 баллов), болями (42,4 балла), усталостью (37,9 баллов); в группе ГПДР были более выражены бессонница (45,1 баллов) и одышка (37,3 баллов).

Значительные финансовые трудности у пациентов регистрировались во все сроки исследования в обеих группах. Наиболее высокий уровень финансовых трудностей был выявлен у больных, обследованных спустя 1 год после ППДР (65,2 балла), а после ГПДР — у пациентов, обследованных до 6 месяцев после операции (56,7 баллов), показатели статистически не отличались.

ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты демонстрируют, что КЖ пациентов, перенесших ППДР и ГПДР, не имело статистически достоверных межгрупповых различий в разные сроки после операции. Таким образом, исследование подтверждает данные литературы о практически равной частоте осложнений, выраженности функциональных нарушений органов пищеварения и выживаемости пациентов в обеих группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дронов А.И., Крючина Е.А., Добуш Р.Д. Комплексное лечение рака поджелудочной железы. Украинский журнал хирургии. 2011; 4: 20–24.
2. Chakravarty K., Hsu J., Liu K. et al. Prognosis and feasibility of en-bloc vascular resection in stage II pancreatic adenocarcinoma. World J Gastroenterol. 2010; 16 (8): 997–1002.
3. Choi S.H., Kang C.M., Kim D.H. et al. Robotic pylorus preserving pancreaticoduodenectomy with minilaparotomy reconstruction in patient with ampullary adenoma. J Korean Surg Soc, 2011; 81: 355–359.
4. Gehrig T., Knebel P., Scheel V. et al. LigaSure Impact™ versus conventional dissection technique in pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in clinical suspicion of cancerous tumours on the head of the pancreas: study protocol for a randomised controlled trial. Trials, 2011; 12: 162.
5. Hackert T., Bruckner T., Dorr-Harim C. et al. Pylorus resection or pylorus preservation in partial pancreatico-duodenectomy (PROPP study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials, 2013; 14: 44.
6. Kawai M., Tani M., Hirono S. et al. Pylorus Ring Resection Reduces Delayed Gastric Emptying in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. Annals of Surgery, 2011; 253 (3): 495–501.
7. Malleo G., Crippa S., Butturini G. et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. International Hepato-Pancreato-Biliary Association HPB, 2010; 12: 610–618.
8. Masui T., Doi R., Kawaguchi Y. et al. Delayed gastric emptying improved by straight stomach reconstruc-

tion with twisted anastomosis to the jejunum after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) in 118 consecutive patients at a single institution. Surg Today. 2012; 42: 441–446.

REFERENCES:

1. Dronov A.I., Kryuchina E.A., Dobush R.D. Kompleksnoe lechenie raka podzheludochnoi zhelezi [Complex treatment of pancreatic cancer]. Ukrainskiy Zhurnal Hirurgii. 2011; 4: 20–24.
2. Chakravarty K., Hsu J., Liu K. et al. Prognosis and feasibility of en-bloc vascular resection in stage II pancreatic adenocarcinoma. World J Gastroenterol. 2010; 16 (8): 997–1002.
3. Choi S.H., Kang C.M., Kim D.H. et al. Robotic pylorus preserving pancreaticoduodenectomy with minilaparotomy reconstruction in patient with ampullary adenoma. J Korean Surg Soc. 2011; 81: 355–359.
4. Gehrig T., Knebel P., Scheel V. et al. LigaSure Impact™ versus conventional dissection technique in pylorus-preserving pancreatoduodenectomy in clinical suspicion of cancerous tumours on the head of the pancreas: study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2011: 12: 162.
5. Hackert T., Bruckner T., Dorr-Harim C. et al. Pylorus resection or pylorus preservation in partial pancreatico-duodenectomy (PROPP study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013; 14: 44.
6. Kawai M., Tani M., Hirono S. et al. Pylorus Ring Resection Reduces Delayed Gastric Emptying in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. Annals of Surgery. 2011; 253 (3): 495–501.
7. Malleo G., Crippa S., Butturini G. et al. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. International Hepato-Pancreato-Biliary Association HPB. 2010; 12: 610–618.
8. Masui T., Doi R., Kawaguchi Y. et al. Delayed gastric emptying improved by straight stomach reconstruction with twisted anastomosis to the jejunum after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) in 118 consecutive patients at a single institution. Surg Today. 2012; 42: 441–446.

◆ Информация об авторах

Коханенко Николай Юрьевич — д-р мед. наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kohanenko@list.ru.

Павелец Константин Вадимович — д-р мед. наук, доцент, заведующий 6-м хирургическим отделением. СПБ ГБУЗ «Городская Мариинская больница». 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр-т, д. 56. E-mail: 9972497@list.ru.

Радионов Юрий Васильевич — врач-хирург. СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница». 199106, Санкт-Петербург, , Большой проспект, В.О, д. 85. E-mail: Radionov8604@gmail.com.

Ширяев Юрий Николаевич — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: shiryajev@yandex.ru.

Борисова Наталья Юрьевна — аспирант, ассистент, кафедра факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: natzur@mail.ru.

Kokhanenko Nikolay Yurevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Prof. A.A. Rusanov Department of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kohanenko@list.ru.

Pavelets Konstantin Vadimovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Chief of Surgery. St. Petersburg State City Mariinskaja Hospital. 56, Liteyniy pr., St. Petersburg, 191014, Russia. E-mail: 9972497@list.ru.

Radionov Yuri Vasilevich — surgeon. St. Petersburg State Pokrovskaja Hospital. 85, Bolshoi pr., St. Petersburg, 199106, Russia. E-mail: Radionov8604@gmail.com.

Shiryajev Yurii Nikolaevich — Associate Professor, Prof. A.A. Rusanov Department of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: shiryajev@yandex.ru.

Borisova Natalya Yurevna — Assistant, Prof. A.A. Rusanov Department of Faculty Surgery. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: natzur@mail.ru.

УДК: 612.826: 616-092.9

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ БОЛЬШОГО СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОГО ЯДРА ШВА ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА В НОВОРОЖДЕННОМ ПЕРИОДЕ И ТЕРАПИИ БУСПИРОНОМ

© А. В. Дробленков[1], А. В. Пивнев[1], В. А. Пыжов[1], И. П. Буткевич[2], В. А. Михайленко[2], Т. Н. Шимараева[1]

[1] ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2] ФГБУ «Институт физиологии им. И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

Резюме. Работа посвящена выявлению реактивных изменений нейронов большого ядра шва после экспериментального стресса в новорожденном периоде, знание которых необходимо для более глубокого понимания механизмов повреждения и адаптации серотонинергической системы головного мозга в процессе постнатального развития. Известно, что большое ядро шва является наиболее крупным источником серотонинергических нервных волокон, благодаря которым устанавливается связь с гипоталамусом и другими проекционными центрами системы «положительного подкрепления». Изучение реактивных изменений нейронов большого ядра шва после экспериментального стресса в новорожденном периоде необходимо для более глубокого понимания механизмов повреждения и адаптации серотонинергической системы головного мозга в процессе постнатального развития, а также для возможной коррекции поведенческих нарушений. У 37-дневных крыс после инъекции буспирона (подопытные животные) и у контрольных (с инъекцией физиологического раствора) исследовали болевой ответ в формалиновом тесте (инъекция 2,5%-го раствора формалина 1,0 мкл в подошву задней конечности). В срезах крупноклеточного ядра шва, окрашенных методом Ниссля, подсчитывали количество неизмененных, гипохромных, сморщенных гиперхромных и теневидных клеток, устанавливали площадь малоизмененных нейронов. Определяли также расстояние между телами нейронов, а также между телами глиоцитов и телами нейронов. Установлено, что после моделирования стресса в большом ядре шва развиваются дегенеративные и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражаются сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием и гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных форм. Вторые выражаются признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные изменения клеток подвержены компенсационной коррекции препаратом, блокирующим рецепторы к серотонину.

Ключевые слова: изменения нейронов; нейроглиальные взаимоотношения; стресс; ядра шва.

REACTIVE CHANGES IN NEURONS OF THE RAPHE SEROTONERGIC OM NUCLEUS OF AFTER EXPERIMENTAL STRESS IN THE NEONATE PERIOD AND BUSPIRONE THERAPY

© A. V. Droblenkov[1], A. V. Pivnev[1], V. A. Pyzhov[1], I. P. Butkevich[2], V. A. Mikhaylenko[2], T. N. Shimaraeva[1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;
[2] Pavlov Institute of Physiology of RAS, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The identification of the raphe nucleus neurons reactive changes after experimental stress in the newborn period is necessary for a better understanding of the mechanisms of damage and adaptation of the serotonergic system in the brain during postnatal development. It is well known that the raphe serotonergic nucleus is the largest source of serotonergic nerve fibers through which the connection with the hypothalamus and other projection centers of "positive reinforcement system". The study of reactive changes raphe nucleus neurons after experimental stress in the newborn period is necessary for a better understanding of the mechanisms of damage and adaptation of the serotonergic system in the brain during postnatal development as well as for possible correction of behavioral disorders. In 37 day old rats after injection of buspirone (experimental animals) and control (injected with physiologists cal solution) studied pain response in the formalin test (2.5 % injection solution of formalin in 1.0 l of a sole of the hind limb). In sections macrocellular raphe nuclei stained by Nissl, counted the number of unmodified, hypochromic, shrunken and hyperchromatic, shadowly cells, established area little changed neurons. Measured as the distance between the bodies of neurons and glial cells between the bodies and the bodies of neurons. It was found that after the simulation of stress in a large raphe nucleus neurons developing degenerative and compensatory-adaptive changes. Reduces the number and size of bodies of neurons containing substance Nissl, wrinkling occurs, strengthening and weakening of staining, the growth of the share of shadowly neurons. Also activated glioneuronal and interneuronal relationships. Reactive changes in the cells exposed to the compensation correction drugs that block receptors for serotonin.

Key words: neurons changes; neuroglial relationships; stress; raphe nuclei.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Известно, что большое ядро шва является наиболее крупным источником серотонинергических нервных волокон, благодаря которым устанавливается связь с гипоталамусом и другими проекционными центрами системы «положительного подкрепления». Изучение реактивных изменений нейронов большого ядра шва после экспериментального стресса в новорожденном периоде необходимо для более глубокого понимания механизмов повреждения и адаптации серотонинергической системы головного мозга в процессе постнатального развития, а также для возможной коррекции поведенческих нарушений. Серотонинергические рецепторы типа 1А (5-HT1A), интенсивно представленные в ядрах шва и префронтальной коре, участвуют в обработке ноцицептивных сигналов и в психоэмоциональном поведении [2, 3]. Агонист 5-HT1A, буспирон, использован в настоящей работе в препубертатный период развития для возможной коррекции последствий болевого стресса новорожденных. Ранее нами впервые было обнаружено, что хроническая инъекция буспирона самкам до стресса в период беременности нормализовала у потомства болевой ответ при воспалении и психоэмоциональное поведение, нарушение которых вызывает пренатальный стресс [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать влияние хронического введения буспирона в препубертатный период развития (24–36 дни) у самцов крыс, подвергнутых в новорожденном состоянии болевому воздействию при воспалении, на функциональную активность тонической ноцицептивной системы в условиях формалинового теста и на реактивные изменения нейронов большого серотонинергического ядра шва.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Новорожденные самцы крысята были подвергнуты болевому воздействию (0,5 мкл 2,5%-го раствора формалина в подошву задней конечности) последовательно в первый и второй дни жизни, контроль — крысята без воздействий. Предварительные данные при исследовании крыс с инъекцией физиологического раствора в новорожденном периоде показали отсутствие изменений в болевой чувствительности при достижении животными препубертатного периода развития (при сравнении с контрольными крысами без инъекций), поэтому в качестве контроля использованы крысы без воздействий. Внутрибрюшинные инъекции буспирона (3,0 мг/кг, 100 мкл) осуществляли с 24-го по 36-й постнатальные дни. У 37-дневных крыс после инъекции буспирона (подопытные животные) и у контрольных (с инъекцией физиологического раствора) исследовали болевой ответ в формалиновом тесте (инъекция 2,5%-го раствора формалина 1,0 мкл в подошву задней конечности). Регистрировали продолжительность вылизывания инъецированной конечности (с) у контрольных и подопытных крыс. Каждая группа животных состояла из 8 особей. После завершения экспериментов у подопытных и контрольных крыс декапитацией вынимали мозг и погружали в формалин. Статистический анализ проводили с применением критерия Стьюдента и критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего±стандартная ошибка. Принятый уровень значимости составил 5%.

После окрашивания фронтальных срезов крупноклеточного ядра шва по Нисслю на площади 0,01 мм^2 у каждой особи (m, общее количество подсчетов =12) определяли фенотип нейронов согласно классификации Ю. М. Жаботинского. Раздельно подсчитывали количество неизмененных, гипохромных, сморщенных гиперхромных и теневидных клеток, устанавливали площадь малоизмененных нейронов. Определяли также расстояние между телами нейронов и между телами глиоцитов и телами нейронов. Морфометрию проводили с помощью программы Imagescope (Russia). Различия средней величины и ее ошибки считали значимыми при $p<0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В поведенческих экспериментах у подопытных самцов препубертатного периода, которых подвергали болевому стрессу, вызванному очагом воспаления в первые два дня жизни, обнаружено увеличение продолжительности вылизывания в формалиновом тесте по сравнению с контролем ($p<0,05$). Хроническая инъекция буспирона нормализовала продолжительность вылизывания, поведенческую реакцию, организованную на супраспинальном уровне ($p<0,05$).

В морфологическом исследовании установлено (рис. 1), что после моделирования болевого стресса в большом ядре шва развиваются дегенеративные и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражаются сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием и гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных форм. Вторые выражаются признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные изменения клеток подвержены компенсационной коррекции препаратом буспироном, который является агонистом 5-HT1A рецепторов.

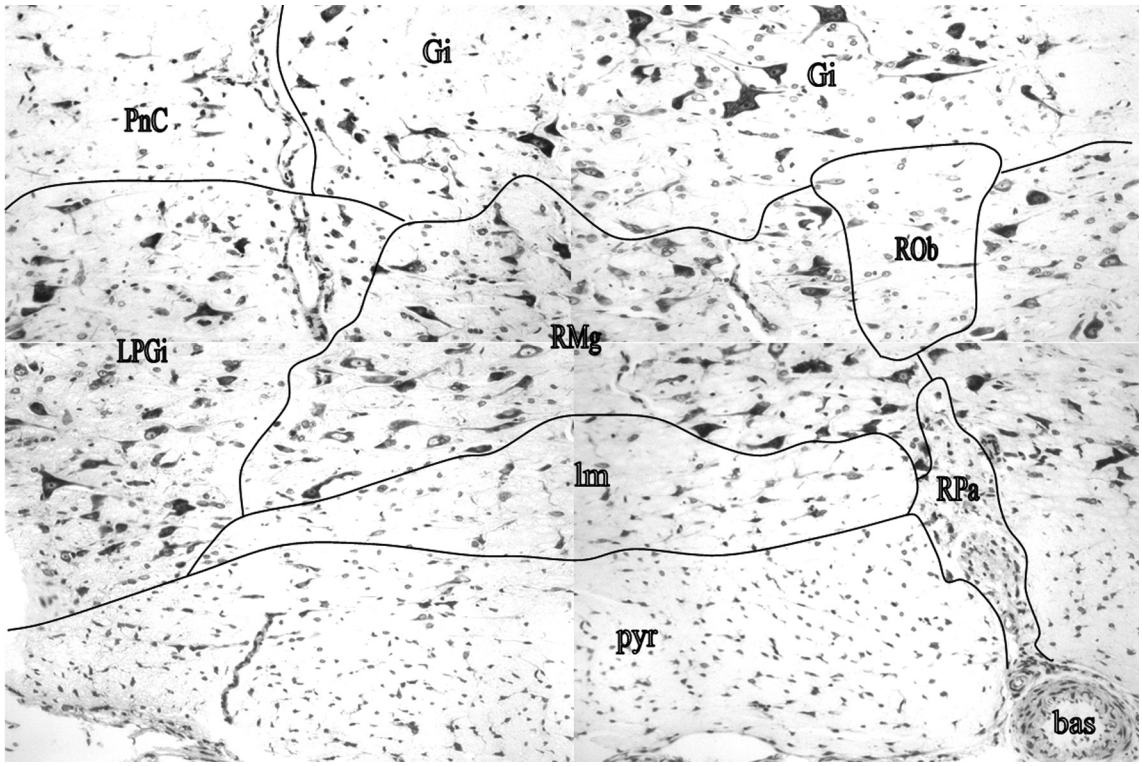


Рис. 1. Ядра ромбовидного мозга интактной крысы: Gi — гигантоклеточное ретикулярное, LPGi — латеральное парагигантоклеточное, PnC — ретикулярное мостовое, каудальная часть, RMg — шва, большое, ROb — шва, RPa — шва, бледное. Другие обозначения: bas — основная артерия, lm — медиальная петля, pyr — пирамида. Окраска методом Ниссля. Ок. 10, об. 20

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, болевой стресс, вызванный воспалительным агентом в период новорожденности, проявился при достижении животными препубертатного периода развития в гипералгезии в условиях повторно вызванного очага воспаления в формалиновом тесте. Хроническая инъекция буспирона в течение двух недель до формалинового теста нормализовала болевую чувствительность тонической ноцицептивной системы. Установлено, что поведенческие изменения сочетаются с полученными результатами морфофункционального исследования большого ядра шва, вовлеченного в нисходящую серотонинергическую систему, осуществляющую модуляцию ноцицептивных сигналов на уровне задних рогов спинного мозга и имеющую нейроанатомические связи с префронтальной корой, вовлеченной в психоэмоциональное поведение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буткевич И.П., Шимараева Т.Н., Михайленко В.А. Пренатальные влияния буспирона и стресса на поведенческие реакции у разнополых крысят в период онтогенеза с пониженным уровнем мозгового серотонина. Педиатр. 2014; 5 (1): 90–96.
2. Bernasconia F., Kometera M., Pokornya T., Seifritzb E., Vollenweidera F.X. The electrophysiological effects of the serotonin 1A receptor agonist buspirone in emotional face processing. Europ. Neuropsychopharmacology. 2015. In press.
3. Huo F.Q., Huang F.S., Ly B.C., Chen T., Feng J., Qu C.L., Tang J.S., Li Y.Q. Activation of serotonin 1A receptors in ventrolateral orbital cortex depresses persistent nociception: a presynaptic inhibition mechanism. Neurochem. Int. 2010; 57 (7): 749–755.

REFERENCES

1. Butkevich I.P., Shimaraeva T.N., Mihailenko V.A. Prenatal'nye vliyaniya buspirona i stressa na povedencheskie reaktsii u raznopolyh krysyat v period ontogeneza s ponijennym urovnem mozgovogo serotonina [Prenatal stress and the effect of buspirone on behavioral reactions in rats of different sexes during ontogenesis with reduced levels of brain serotonin]. Pediatr. 2014; 5 (1): 90–96. (in Russia).
2. Bernasconia F., Kometera M., Pokornya T., Seifritzb E., Vollenweidera F.X. The electrophysiological effects of the serotonin 1A receptor agonist buspirone in emotional face processing. Europ. Neuropsychopharmacology. 2015. In press.

3. Huo F.Q., Huang F.S., Ly B.C., Chen T., Feng J., Qu C.L., Tang J.S., Li Y.Q. Activation of serotonin 1A receptors in ventrolateral orbital cortex depresses persistent nociception: a presynaptic inhibition mechanism. Neurochem. Int. 2010; 57 (7): 749–755.

◆ Информация об авторах

Дробленков Андрей Всеволодович — д-р мед. наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Droblenkov Andrey Vsevolodovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Пивнев Александр Владимирович — студент 3-го курса, член СНО кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре и кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.v.pivnev@gmail.com.

Pivnev Alexandr Vladimirovich — student. Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.v.pivnev@gmail.com.

Пыжов Василий Анатольевич —студент 3-го курса, член СНО кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре и кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vasiliy-pyzhov@ya.ru.

Pyzhov Vasiliy Alexandrovich — student. Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vasiliy-pyzhov@ya.ru.

Буткевич Ирина Павловна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУ «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии Наук. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Butkevich Irina Pavlovna — ШабановPhD, Leading Scientist. Laboratory of the Nervous System Ontogenesis and Embryology. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 6, Makarova nab., St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Михайленко Виктор Анатольевич — д-р биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория онтогенеза нервной системы. ФГБУ «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской Академии Наук. 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Mikhailenko Viktor Anatol'evich — PhD, Senior Researcher. Laboratory of the Nervous System Ontogenesis and Embryology. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences. 6, Makarova nab., St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Шимараева Татьяна Николаевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Shimaraeva Tat'yana Nikolaevna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Human Physiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

УДК: 615.21

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОРТЕКСИНА И ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

© И. В. Зарубина, Г. В. Бузник, П. Д. Шабанов

ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

Резюме. Хронические расстройства мозгового кровообращения при отсутствии эффективного лечения приобретают прогрессирующий характер. Часто при этом наблюдаются эпизоды транзиторных ишемических атак, которые рассматриваются, прежде всего, как фактор риска мозгового инсульта, хотя и обсуждается прекондиционирующий эффект этой патологии при последующем ишемическом повреждении мозга. Известно, что ишемическое прекондиционирование представляет собой острую адаптацию органа к ишемии и реперфузии и характеризуется общностью метаболических ответов на прекондиционные стимулы. Перспективное направление терапии последствий ишемии мозга связано с применением нейроспецифических пептидов, которые проявляют широкий спектр фармакологических эффектов, безопасны и предпочитаемы пациентами. В последние годы повышенный интерес привлекает к себе пептидный препарат кортексин, представляющий вытяжку из коры мозга животных (органопрепарат). Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных пептидов (включающих левовращающие глутаминовую, аспарагиновую кислоты, глицин и другие аминокислоты), витаминов (токоферола, тиамина, рибофлавина, ретинола) и микроэлементов (цинка, марганца, селена, меди, магния). Существенной проблемой лечения расстройств мозга после ишемии являются различия между людьми в индивидуальной стрессоустойчивости. Важное значение резистентности к недостатку кислорода в патогенезе ишемии головного мозга послужило основанием для исследования в настоящей работе эффективности нейропротекторного действия кортексина при хроническом ишемическом повреждении головного мозга, протекающего на фоне раннего и позднего ишемического прекондиционирования у животных с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии. Целью исследования была оценка нейропротекторных эффектов кортексина и ишемического прекондиционирования у крыс с перевязкой общих сонных артерий.

Ключевые слова: ишемическое прекондиционирование; головной мозг; кортексин; индивидуальная устойчивость к гипоксии.

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF CORTEXIN AND ISCHEMIC PRECONDITIONING

© I. V. Zarubina, G. V. Buznik, P. D. Shabanov

Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. *The purpose* was to assess neuroprotective effects of cortexin and ischemic preconditioning in rats with occlusion of both carotid arteries. *Methods*. The Wistar rats were divided into two groups according to their resistance to hypoxia. All rats were raised in barocamera on altitude 11 000 m with speed 50 m/sec and exposition up to agonal breath. Rats resistant to hypoxia more than 10 min were qualified as high resistant (HR), less than 5 min as low resistant (LR) to hypoxia. Ischemic preconditioning was reproduced by the 3-times temporary occlusions of common carotid arteries (5 min each) with 15-min reperfusion interval between occlusions. The chronic ischemia was modeled by means of ligation (permanent occlusion) of both carotid arteries in 1 h (early preconditioning) or 24 h (delayed preconditioning) after preconditioning procedure. Cortexin 1 mg/kg was administered intraperitoneally 7 days after occlusion of carotid arteries. Neurological status was assessed using McGrow's stroke-index. *Results*. In postischemic period, the functional and metabolic changes in the brain of HR and LR rats were more significant in conditions of delayed preconditioning. In group of early preconditioning, a number of survival rats on 7th day was more than in delayed preconditioning group. Cortexin administration (1 mg/kg, 7 days) increased quantity of survival rats, especially in delayed preconditioning group. The maximal effect of cortexin was observed in delayed preconditioning group. Also cortexin decreased malonic dialdehyde level and increased superoxide dismutase activity of the brain tissue in all groups of rats. *Conclusion*. The course administration of polypeptide drug cortexin reduces neurological deficit signs, recovers structure of individual behavior of rats with different resistance to hypoxia and performs antioxidant action in chronic ischemic damage of the brain on the background of early and delayed preconditioning.

Key words: ischemic preconditioning; brain; cortexin; individual resistance to hypoxia.

Хронические расстройства мозгового кровообращения при отсутствии эффективного лечения приобретают прогрессирующий характер. Часто при этом наблюдаются эпизоды транзиторных ишемических атак, которые рассматриваются, прежде всего, как фактор риска мозгового инсуль-

та, хотя и обсуждается прекондиционирующий эффект этой патологии при последующем ишемическом повреждении мозга [11]. Известно, что ишемическое прекондиционирование представляет собой острую адаптацию органа к ишемии и реперфузии и характеризуется общностью метаболических ответов на прекондиционные стимулы. Перспективное направление терапии последствий ишемии мозга связано с применением нейроспецифических пептидов, которые проявляют широкий спектр фармакологических эффектов, безопасны и предпочитаемы пациентами [2, 9]. В последние годы повышенный интерес привлекает к себе пептидный препарат кортексин, представляющий вытяжку из коры мозга животных (органопрепарат). Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных пептидов (включающих левовращающие глутаминовую, аспарагиновую кислоты, глицин и другие аминокислоты), витаминов (токоферола, тиамина, рибофлавина, ретинола) и микроэлементов (цинка, марганца, селена, меди, магния). Молекулярный вес нейропептидов кортексина не превышает 10 000 дальтон; доказано [6, 10, 13], что они проникают через гематоэнцефалический барьер, проявляя тот же спектр фармакологической активности, как и при введении в мозг. Существует мнение [2, 9], что короткие пептиды (от 2 до 10 аминокислотных остатков) обладают более высокой биологической активностью по сравнению с их высокомолекулярными предшественниками из-за более длительного сохранения в организме без структурных изменений (последствий воздействия пептидаз).

Существенной проблемой лечения расстройств мозга после ишемии являются различия между людьми в индивидуальной стрессоустойчивости. Важное значение резистентности к недостатку кислорода в патогенезе ишемии головного мозга послужило основанием для исследования в настоящей работе эффективности нейропротекторного действия кортексина при хроническом ишемическом повреждении головного мозга, протекающего на фоне раннего и позднего ишемического прекондиционирования у животных с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии.

Целью исследования была оценка нейропротекторных эффектов кортексина и ишемического прекондиционирования у крыс с перевязкой общих сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 88 белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Исследования осуществлялись в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств», «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267) [1].

Крыс разделяли по устойчивости к гипоксии, «поднимая» их в барокамере на высоту 11000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Животные, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 10 мин считались высокоустойчивыми (ВУ), 5 мин — низкоустойчивыми (НУ) к гипоксии. Ишемическое прекондиционирование создавали 3-кратной окклюзией общих сонных артерий (по 5 мин) сосудистыми зажимами с интервалом реперфузии 15 минут. В 1-й серии опытов хроническую ишемию мозга моделировали перевязкой сонных артерий через 1 ч после прекондиционирования (называли это ранним прекондиционированием), во 2-й серии опытов перевязку сонных артерий осуществляли через 24 ч (позднее прекондиционирование).

Растворенную в физиологическом растворе субстанцию кортексина (ЗАО «Герофарм», Санкт-Петербург) вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг сразу после окклюзии сонных артерий и далее один раз в сутки в течение 7 дней. Оценку неврологического статуса, поведенческих реакций и биохимические исследования проводили во всех группах животных через 7 суток после перевязки обоих сонных артерий, введения 0,9 %-го раствора NaCl (контроль) или кортексина.

Неврологический статус животных после окклюзии общих сонных артерий исследовали с помощью шкалы stroke-index McGrow по сумме соответствующих баллов. Для регистрации мышечного тонуса использовали тест подтягивания животных на горизонтальной перекладине, натянутой на высоте 30 см от поверхности стола [1, 4].

Целостность физиологической реакции крыс на ишемию оценивали в тесте «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта» с учетом ориентировочно-исследовательской, эмоциональной и двигательной активности, уровня тревожности по поведенческому атласу для грызунов [7]. Оценку когнитивных функций (обучения и сохранение навыка) проводили по условной реакции пассивного избегания. Спустя сутки после этого теста оценивали уровень депрессии животных в тесте Порсолта или «поведенческого отчаяния» по плавательной пробе [12].

Таблица 1

Влияние кортексина на выживаемость животных (%) после ишемии головного мозга, M ± m, n = 10

Группы животных	Раннее прекондиционирование		Позднее прекондиционирование	
	ВУ	НУ	ВУ	НУ
Контроль	100 ± 5	100 ± 5	100 ± 5	100±5
Ишемия	50 ± 12*	35 ± 11*	50 ± 12*	30±10*
Ишемия + кортексин	60 ± 11*	55 ± 11*	75 ± 10*#	70±10*#
* — p < 0,05 в сравнении с контролем; # — p < 0,05 в сравнении с группой ишемии				

Об интенсивности свободнорадикальных процессов в мозге судили по содержанию малонового диальдегида активности супероксиддисмутазы [8].

Статистическую обработку проводили, используя t-критерий Стьюдента при уровне значимости различий 95 % (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что функционально-метаболические изменения в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии животных в постишемическом периоде были более значимы в случае «позднего прекондиционирования». При этом у НУ крыс нарушения неврологического статуса и поведенческих реакций, а также изменения антиоксидантных систем были более выражены, чем у ВУ к гипоксии крыс. В серии с ранним прекондиционированием на 7 сутки после ишемии выживало больше животных, чем в серии с поздним прекондиционированием (табл. 1). Введение кортексина увеличивало выживаемость животных, но наиболее значимый эффект наблюдался в случае позднего прекондиционирования.

После окклюзии общих сонных артерий на протяжении семи суток выявляли животных с легкой и тяжелой неврологической симптоматикой. Неврологические нарушения были более выражены в группе НУ крыс. У животных, получавших кортексин, в постишемическом периоде отсутствовали параличи конечностей, увеличивалась скорость движений, уменьшалась слабость конечностей и количество манежных движений. Во второй серии (позднее прекондиционирование) выраженность неврологических нарушений была более выраженной, но применение кортексина уменьшало их проявления. На фоне кортексина снижалось количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине, что свидетельствует о возрастании у них мышечного тонуса. У животных увеличивалась локомоторная активность, возрастала ориентировочно-исследовательская активность, восстанавливалась эмоциональная компонента поведения. Снижался уровень тревожности, что свидетельствует о наличии у кортексина анксиолитических свойств (рис. 1). Препарат проявлял также антидепрессантное действие, увеличивая время ак-

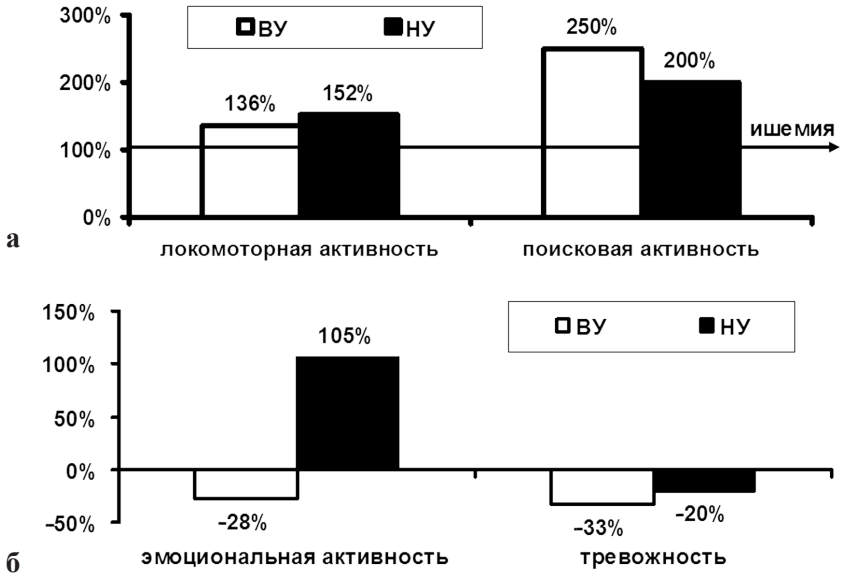


Рис. 1. Влияние кортексина на поведенческие реакции крыс при ишемии головного мозга на фоне раннего (А) и позднего прекондиционирования (Б) относительно контроля, принятого за 100 % (график А) и 0 % (график Б)

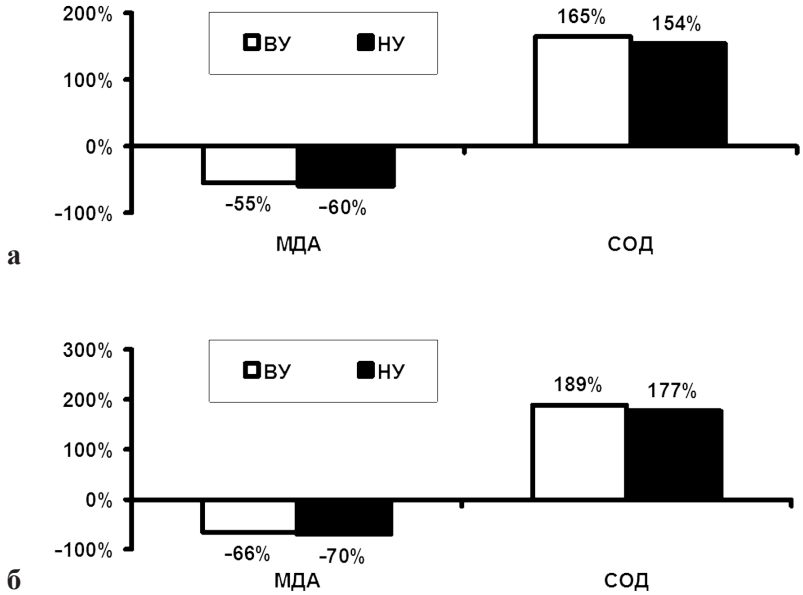


Рис. 2. Влияние кортексина на содержание малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы в головном мозге крыс при ишемии головного мозга на фоне раннего (А) и позднего прекондиционирования (Б) относительно контроля, принятого за 0 %

тивного плавания с уменьшением пассивного плавания и времени неподвижности животных в тесте Порсолта. Введение кортексина облегчало выработку условной реакции пассивного избегания по сравнению с нелеченными животными, повышало утраченную вследствие ишемии мозга обучаемость и сохраняло памятный след.

Применение в постишемическом периоде кортексина снижало уровень малонового диальдегида и увеличивало активность супероксиддисмутазы (рис. 2), что указывает на биохимические признаки улучшения восстановительных процессов в головном мозге.

Следовательно, при хронической ишемии головного мозга введение кортексина на фоне ишемического прекондиционирования предупреждает дезинтеграцию отдельных компонентов целостной поведенческой реакции и способствует восстановлению структуры индивидуального поведения НУ и ВУ к гипоксии особей, нормализует процессы оксидации/антиоксидации. Интересно отметить, что наибольшую эффективность кортексин проявляет при позднем прекондиционировании.

Приступая к обсуждению результатов исследования, важно подчеркнуть, что в целом получены ожидаемые результаты, подтверждающие нейропротекторные свойства кортексина. Они были неоднократно выявлены в разных моделях экспериментов (пренатальный и постнатальный стресс, ишемия, травма головного мозга, интоксикационные воздействия) [3, 4]. Однако в подобных исследованиях всегда мало касаются степени положительных изменений при назначении кортексина. В наших опытах при оценке ишемии был использован самый жесткий показатель — выживаемость животных после двусторонней перевязки сонных артерий. Из таблицы 1 видно, что процент погибших крыс при прекондиционировании и последующей перевязке обеих сонных артерий сравнительно высок и составляет в разных группах минимум 50 %, а максимум — 70 %. Само по себе это уже высокие показатели, поскольку обычно при перевязке обеих сонных артерий в течение двух недель выживает до 90 % животных. То есть сама манипуляция с созданием прекондиционирования утяжеляет состояние животных и повышает процент их гибели. На этом фоне кортексин работает как нейропротектор, повышая процент выживаемости животных до 70–75 %, то есть в 1,5–2 раза. Сам по себе этот факт следует считать выдающимся. Далее возникает закономерный вопрос, почему все же защитные эффекты «позднего прекондиционирования» более значимы в сравнении с эффектами «раннего прекондиционирования»? Например, можно связать эти данные с увеличенным образованием свободных радикалов кислорода и NO во время длительного ишемического стресса [9]. Но в наших опытах биохимические изменения оксидативного статуса в группах с «ранним прекондиционированием» и поздним прекондиционированием» почти идентичны. Тогда в чем же дело? Если сравнить ВУ и НУ животных, то эффекты кортексина более выражены в группе НУ к гипоксии крыс. Так, выживаемость в группе НУ крыс с «поздним прекондиционированием» возрастает

более чем в 2 раза (с 30±10 до 70±10%). Подобная тенденция наблюдается и в группе НУ животных с «ранним прекондиционированием» (выживаемость выросла с 35±11 до 55±11%). Стало быть, дело не только и не столько в прекондиционировании, сколько в индивидуальной чувствительности к гипоксии. Вероятно, животные НУ группы более значимо реагируют на лечение кортексином в сравнении с ВУ к гипоксии крысами. Действительно, это подтверждается и недавно полученными нами данными с моделированием травматического токсикоза у крыс и лечения его нейропротекторными препаратами в зависимости от индивидуальной чувствительности к стрессу и гипоксии [5]. Именно индивидуальная чувствительность к стрессогенным факторам (гипоксии, боли, иммобилизационному стрессу) в значительной степени и определяет эффекты нейропротекторных средств, в том числе и пептидной природы.

Таким образом, применение кортексина уместно для повышения эффективности нейропротективной терапии хронического ишемического повреждения головного мозга, протекающего на фоне транзиторных ишемических атак. При ишемической энцефалопатии кортексин наиболее эффективен в более поздние сроки после кратковременных ишемических эпизодов (после позднего прекондиционирования).

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.; 2000.
2. Дьяконова М.М., Каменский А.А. Пептидная нейропротекция. СПб.: Наука; 2009.
3. Зарубина И.В., Павлова Т.В. Нейропептиды как корректоры функционально-метаболических нарушений ишемии головного мозга. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007; 5 (2): 20–33.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Ишемия головного мозга, прекондиционирование и нейропротекция. Цереброваскулярная патология — новые возможности низкодозированной нейропротекции. СПб.: Наука; 2014.
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Травматический токсикоз и антитоксические средства. Фармакология экстремальных состояний. СПб.: Информ-навигатор; 2014.
6. Лебедев А.А., Ганапольский В.П., Павленко В.П., Стеценко В.П., Лавров Н.В., Воейков И.М., Марков С.В., Шабанов П.Д. Сопоставление центральных эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и системно (внутрибрюшинно). Психофармакология и биологическая наркология. 2006; 6 (3): 275–1283.
7. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая ассиметрия мозга. СПб.: Элби-СПб; 2007.
8. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Диже Г.П. Практикум по свободнорадикальному окислению. СПб.: Изд-во СПбГУ; 2006.
9. Шабанов П.Д. Доказательность нейропротекторных эффектов полипептидных препаратов: нерешенные вопросы. Нервные болезни. 2011; 1 (4): 17–20.
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стеценко В.П., Лавров Н.В., Марков С.В., Воейков И.М. Сравнительное изучение эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга. Нейронауки. 2007; 2 (10): 9–14.
11. Gross G.J., Fryer R.M. Mitochondrial KATP channels: triggers or distal effectors of ischemic or pharmacologic preconditioning? Circ. Res. 2000; 87: 431–433.
12. Porsolt R.D., Lenegre A., Experimental Approaches to Anxiety and Depression/Ed. by J.M. Elliot, D.J. Heal, C.A. Marsden. New York–London: John Willey and Sons; 1992.
13. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetsenko V.P., Lavrov N.V., Markov S.V., Vojeikov I.M. Comparison of behavioral effects of cortexin and cerebrolysin injected into cerebral ventriculi. Bull. Exp. Biol. Med. 2007; 143: 437–441.

REFERENCES

1. Voronina T.A., Seredenin S.B. Rukovodstvo po ehksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskih veshchestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. M.; 2000. (in Russian).
2. Dyakonova M.M., Kamenskii A.A. Peptidnaya nejroprotekciya [Peptide neuroprotection]. SPb.: Nauka; 2009. (in Russian).
3. Zarubina I.V., Pavlova T.V. Nejropeptidy kak korrektory funkcionalno-metabolicheskih narushenij ishemii golovnogo mozga [Neuropeptides as a corrector of functional and metabolic disorders in cerebral ischemia]. Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2007; 5 (2): 20–33. (in Russian).
4. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Ishemiya golovnogo mozga, prekondicionirovanie I nejroprotekciya. Cerebrovaskulyarnaya patologiya — novye vozmozhnosti nizkodozirovannoj nejroprotekcii [Cerebral ischemia, preconditioning and neuroprotection. Cerebrovascular pathology — new opportunities for low-dose neuroprotection]. SPb.: Nauka; 2014. (in Russian).
5. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Travmaticheskij toksikoz i antitoksicheskie sredstva. Farmakologiya ehkstremalnyh sostoyanij [Traumatic toxemia and antitoxic

agents. Pharmacology of extreme conditions]. SPb.: Inform-navigator; 2014. (in Russian).
6. Lebedev A.A., Ganapol'skii V.P., Pavlenko V.P., Stetcenko V.P., Lavrov N.V., Voeikov I.M., Markov S.V., Shabanov P.D. Sopostavlenie centralnyh ehffektov korteksina i cerebrolizina pri ih vvedenii v zheludochki mozga i sistemno (vnutribryushinno) [Comparison of central effects of cortexin, cerebrolysin and after administration into the ventricles of the brain and systemic (intraperitoneally)]. Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2006; 6 (3): 275–1283. (in Russian).
7. Mikheev V.V., Shabanov P.D. Farmakologicheskaya assimetriya mozga [Pharmacological asymmetry of brain]. SPb.: Elbi- SPb; 2007. (in Russian).
8. Putilina F.E., Galkina O.V., Eshchenko N.D., Dije G.P. Praktikum po svobodnoradikalnomu okisleniyu [Workshop on free radical oxidation]. SPb.: Isd-vo SPbGU; 2006. (in Russian).
9. Shabanov P.D. Dokazatelnost nejroprotektornyh effektov polipeptidnyh preparatov: nereshennye voprosy [Evidence of neuroprotective effects of polypeptide drugs: unresolved issues]. Nervnye bolezni. 2011; 1 (4): 17–20. (in Russian).
10. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetcenko V.P., Lavrov N.V., Markov S.V., Voeikov I.M. Sravnitelnoe izuchenie ehffektov korteksina i cerebrolizina pri ih vvedenii v zheludochki mozga [Comparative study of effects of cerebrolysin and cortexin after administration into the ventricles of the brain]. Nejronauki. 2007; 2 (10): 9–14. (in Russian).
11. Gross G.J., Fryer R.M. Mitochondrial KATP channels: triggers or distal effectors of ischemic or pharmacologic preconditioning? Circ. Res. 2000; 87: 431–433.
12. Porsolt R.D., Lenegre A., Experimental Approaches to Anxiety and Depression/Ed. by J.M. Elliot, D.J. Heal, C.A. Marsden. New York–London: John Willey and Sons, 1992.
13. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Stetsenko V.P., Lavrov N.V., Markov S.V., Vojeikov I.M. Comparison of behavioral effects of cortexin and cerebrolysin injected into cerebral ventriculi. Bull. Exp. Biol. Med. 2007; 143: 437–441.

◆ Информация об авторах

Зарубина Ирина Викторовна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник. Кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Zarubina Irina Viktorovna — PhD, Leading Scientist. Department of Pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Academika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Бузник Галина Викторовна — канд. биол. наук, доцент. Кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Buznik Galina Viktorovna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Academika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: I.V.Zarubina@inbox.ru.

Шабанов Пётр Дмитриевич — д-р биол. наук, профессор, заведующий. Кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitrievich — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head. Department of Pharmacology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Academika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

УДК: 616.64:612.826.4:616-092.9

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МЕДИАЛЬНОГО АРКУАТНОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ЯДРА В МОДЕЛИ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

© Ю. Н. Ходулева[1], З. П. Асауленко[2], А. А. Байрамов[1], И. Л. Никитина[1], А. В. Дробленков[2]

[1]ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Санкт-Петербург;
[2]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Изучение реактивных изменений клеток медиального аркуатного ядра при экспериментальном гипогонадизме и степени коррекции этих изменений после терапии тестостероном необходимо для более глубокого понимания механизмов эндокринного взаимодействия гонад и гонадолибериновых центров в процессе полового созревания. Целью настоящей работы было установление количественных, структурных изменений нейронов, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре при экспериментальном гипогонадизме и степени коррекции этих изменений после терапии тестостероном. У самцов крыс линии Вистар индуцировали гипогонадизм (модель создана путем удаления одной гонады на 2–3-й день постнатальной жизни) и исследовали гистологические срезы медиального аркуатного гипоталамического ядра у животных пубертатного возраста (2 мес.) при отсутствии терапии и после коррекции тестостероном. Контрольную группу составляли интактные животные пубертатного возраста. Установлено, что после экспериментального угнетения продукции тестостерона у новорожденных самцов крыс в медиальном аркуатном гипоталамическом ядре крыс пубертатного возраста развиваются дегенеративные (дистрофические, атрофические) и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражаются сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием, гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных нейронов. Вторые выражаются признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные изменения клеток подвержены компенсационной коррекции в периоде половой зрелости.

Ключевые слова: медиальное аркуатное ядро; гипогонадизм; нейроны; реактивные изменения.

DEGENERATIVE CHANGES OF THE MEDIAL ARCUATE HYPOTHALAMIC NUCLEUS NEURONS IN THE MALE HYPOGONADISM MODEL

© Yu. N. Khodulaeva[1], Z. P. Asaulenko[2], A. A. Bayramov[1], I. L. Nikitina[1], A. V. Droblenkov[2]

[1]North-West Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The study of patterns of hormonal regulation of sexual development of adolescents including mechanisms of physiological and pathological changes in the rate of maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains the subject of active research interest. The study of reactive changes of the medial arcuate nucleus of cells in experimental hypogonadism and degree of correction of these changes after testosterone therapy is necessary for a better understanding of the mechanisms of endocrine interaction gonads and gonadoliberin centers during puberty. The aim of this article was to determine the quantitative, structural changes of neurons, glio-neuronal and interneuronal relationships in the medial arcuate nucleus in experimental hypogonadism and the degree of correction of these changes after testosterone therapy. In male Wistar rats induced hypogonadism (model created by the removal of one gonad on postnatal day 2–3), and histological sections were examined medial hypothalamic arcuate nucleus puberty animals (2 months) and the absence of treatment with testosterone after correction. The control group consisted of intact animals puberty. It was found that after the experimental inhibition of testosterone production in newborn male rats in the medial hypothalamic arcuate nucleus of rat puberty develop degenerative (degenerative, atrophic) and compensatory-adaptive changes. First expressed in the reduction of the share and the decrease in the normochromic neurons area, wrinkling, the growth of the share of shadowly neurons. The latter expressed signs of activation glio-neuronal and interneuronal relations. Many reactive changes in the cells exposed to compensatory adjustment in the period of puberty.

Key words: medial arcuate nucleus; hypogonadism; neurons; reactive changes.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изучение закономерностей гормональной регуляции полового развития подростков, включая механизмы физиологического и патологического изменения скорости созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, остается предме-

том активного исследовательского интереса [5, 6]. Благодаря серии исследований, выполненных в последние годы, стали более понятны генетические и эпигеномные механизмы центрального (гипогонадотропного) гипогонадизма — задержки полового созревания особей обоего пола, вызванных недостаточностью выработки гонадолиберинов. Речь идет о последовательном включении генов «верхнего и нижнего эшелона» («upstream» и «downstream» гены) в цепи нейронов мелкоклеточных гипоталамических ядер [15]. Продуктами транскрипционной активности этих генов являются нейромедиаторы, влияющие на выработку гонадолиберина. К их числу относятся глутамат, нейрокинин В, динорфин, гамма-аминобутират и семейство кисспептинов [12, 14, 17].

Известно также, что уровень половых стероидов изменяет выработку гонадолиберина нейронами мелкоклеточных гипоталамических ядер по принципу отрицательной обратной связи как за счет связывания рецепторов стероидов самими нейросекреторными клетками, так и через рецепторы к медиаторам (кисспептинам) ассоциативных клеток этих же ядер [9]. Поэтому экспериментальное снижение концентрации тестостерона, вызывающее задержку полового развития (гипогонадизм), оказывает также многофакторное биохимико-физиологическое влияние и на нейроны мелкоклеточных гипоталамических ядер.

Изменения строения нейронов, количества их патологических форм, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в гипоталамических ядрах при моделировании периферического гипогонадизма до настоящего времени остаются слабо изученными. Между тем эти изменения, установленные в комплексе после моделирования воздействия ишемии и интоксикаций на разные мозговые центры, зарекомендовали себя как чувствительные и пластические [1, 2, 3]. Знание степени развития этих изменений клеток в аркуатных гипоталамических ядрах — одном из главных источников выработки гонадолиберина — при гипогонадизме, и возможности коррекции этих изменений способствовали бы более глубокому пониманию механизмов эндокринного взаимодействия гонад и гонадолибериновых центров в процессе полового созревания.

Целью настоящего исследования является установление количественных, структурных изменений нейронов, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре при экспериментальном гипогонадизме и степени коррекции этих изменений после терапии тестостероном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования мужского гипогонадизма у 14 новорожденных самцов-крыс линии Вистар в возрасте 2–3 дней (масса 6–7 г) под кратковременным эфирным наркозом удаляли одну гонаду. У животных первой экспериментальной группы (7 крыс), таким образом, было индуцировано устойчивое снижение выработки тестостерона (гипогонадизм). Животным другой группы (7 крыс) после аналогичной операции в возрасте 4 месяцев (половозрелые особи) ежедневно, курсом 10 дней, внутримышечно вводили раствор тестостерона пропионата из расчета 3–5 мг/кг (гипогонадные самцы с лечением). Контролем служили интактные животные (7 крыс). В возрасте 4 месяцев и 10 дней всех крыс умерщвляли путем декапитации с использованием гильотины после содержания в парах медицинского эфира в течение 10 минут. Эксперимент был осуществлен в весенне-летний период, когда резко возрастает экспрессия рецепторов к тестостерону у различных тканевых клеток [11]. В ходе подготовки и проведения эксперимента были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств» (1984), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Объектом исследования было медиальное аркуатное ядро — наиболее крупный подотдел аркуатного ядерного комплекса, который устанавливали при микроскопии пробных неокрашенных парафиновых фронтальных срезов согласно стереотаксическому атласу [16]. После окрашивания срезов по Нисслю в площади 0,01 мм^2 правого и левого медиального аркуатного ядра у каждой особи (m, общее количество подсчетов =14) определяли фенотип нейронов согласно классификации Ю. М. Жаботинского [4]. Раздельно подсчитывали количество неизмененных, гипохромных, сморщенных гиперхромных и теневидных клеток, устанавливали площадь малоизмененных нейронов. Определяли также количество групп нейронов (группой считали скопление клеток, расстояние между телами которых не превышало 2 мкм) и глиоцито-нейрональный индекс (отношение числа сателлитной формы олигодендроцитов и астроцитов к числу жизнеспособных нейронов — неизмененных, гипохромных и пикноморфных). Морфометрию проводили с помощью программы Imagescope (Russia). Различия средней величины и ее ошибки считали значимыми при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Лево- и правостороннее медиальные аркуатные гипоталамические ядра у взрослых интактных крыс обладали наиболее крупными размерами, в сравнении с остальными ядрами аркуатного комплекса; тела их нейронов, визуально, также были крупнее, чем клетки соседних ядер, располагались компактно и относительно равномерно (рис. 1). Большинство тел нейронов медиального аркуатного ядра характеризовалось звездчатой формой; они обладали отчетливыми, ровными, слегка выпуклыми контурами клеточной поверхности. Значительная часть поверхности ядер этих клеток была ровной, выпуклой, на некоторых небольших участках содержала неглубокие инвагинации ядерной оболочки. Хроматофильная субстанция имела вид плотно упакованных глыбок, занимала большую часть цитоплазмы, располагаясь преимущественно вблизи ядра. Основание отростков и небольшие участки цитоплазмы вблизи клеточной мембраны были просветлены (рис. 2 а). Данные нейроны были идентифицированы как неизмененные (нормохромные). Единичные нейроны имели вид просветленных, лишенных хроматофильной субстанции, некоторые из них выглядели сморщенными, имели участки стертости клеточной поверхности. Другая часть нейронов с просветленными цитоплазмой и ядром значительных изменений не имели. Ядерный хроматин этих клеток, как и неизмененных, был конденсирован, преимущественно на периферии ядерной оболочки; крупное ядрышко, более светлое, чем у неизмененных нейронов, было обычно смещено к ядерной оболочке. Данные нейроны обозначались как гипохромные клетки. Среди нейронов определялись также единичные сморщенные клетки с гиперхромными ядром и цтоплазмой. Осевой отросток или тело такого нейрона могли выглядеть штопорообразно скрученными и не содержать различимого ядра. Те-

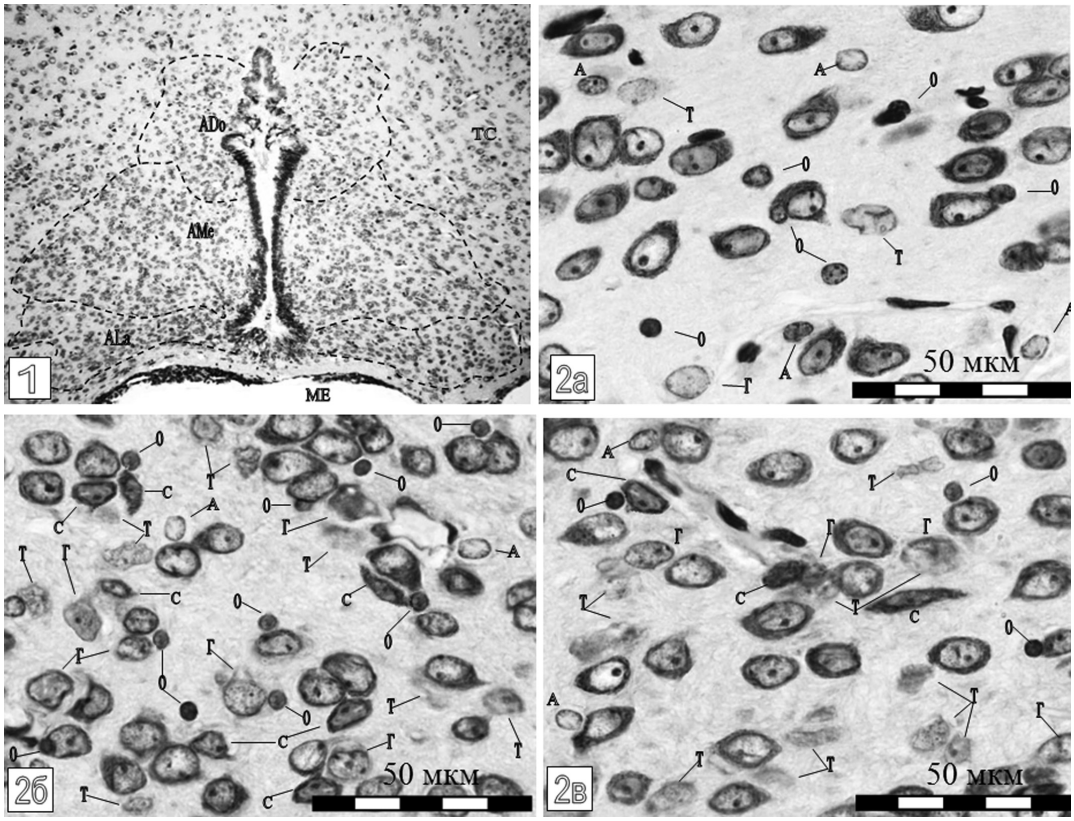


Рис. 1. Аркуатный ядерный комплекс, установленный в результате сопоставления фронтальных срезов промежуточного мозга интактных половозрелых крыс с картами стереотаксического атласа головного мозга крыс Paxinos G. and Watson C. (1998). Ado — аркуатное дорсальное ядро, Ala — аркуатное латеральное ядро, AMe — аркуатное медиальное ядро, ME — срединное возвышение, TC — область серого бугра, 3v — полость желудочка. Окраска методом Ниссля, ок. ×10, об. ×10

Рис. 2. Реактивные изменения нейронов и глиоцитов аркуатного медиального ядра у взрослых крыс при моделировании периферического гипогонадизма (б), его терапии тестостероном (в) в сравнении с нормой (а). Патологически измененные нейроны: Г — гипохромные, С — сморщенные гиперхромные, Т — клетки-«тени». Другие обозначения: А — астроциты, О — олигодендроциты. Малоизмененные (нормохромные) нейроны не обозначены. Окраска методом Ниссля, ок. ×10, об. ×100

Таблица 1

Количество и долевое соотношение субпопуляций нейронов в медиальном аркуатном ядре гипоталамуса на площади 0,01 мм² ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Воздействие	Количество и доля нейронов в популяции (количество исследованных площадей, m = 14)				Суммарное количество нейронов
	Малоизменённых	Гипохромных	Сморщенных	Теневидных	
Нет (контроль)	18,8 ± 2,4 81,9 ± 3,5 %	1,0 ± 0,3 4,5 ± 1,8 %	0,5 ± 0,1 2,2 ± 0,7 %	1,8 ± 0,5 11,4 ± 3,3 %	100 %
Гипогонадизм	11,3 ± 1,1 40,5 ± 4,5 %*	4,6 ± 0,6 15,3 ± 1,6 %*	7,1 ± 0,7 24,2 ± 1,8 %*	6,0 ± 0,8 20,0 ± 1,9 %*	100 %
Терапия тестостероном	12,2 ± 1,4 55,9±4,3%*	2,3 ± 0,7 8,5 ± 2,7 %**	0,9 ± 0,3 4,2 ± 1,5 %**	6,9 ± 1,3 30,4 ± 1,2 %*	100 %

* — различия с параметрами клеток в контроле значимы ($p < 0,05$); ** — различия с параметрами клеток при гипогонадизме значимы ($p < 0,05$); m — количество наблюдений

Таблица 2

Площадь тел малоизмененных нейронов и показатели напряженности межклеточных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре гипоталамуса на площади 0,01 мм² ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Воздействие	Площадь тел малоизмененных нейронов, мкм²	Количество групп нейронов	Глиоцито-нейрональный индекс
	m = 30	m = 14	m = 14
Нет (контроль)	423,0 ± 31,41	2,03 ± 0,74	0,23 ± 0,05
Гипогонадизм	318,8 ± 47,7*	7,41 ± 0,91*	0,32 ± 0,04*
Терапия тестостероном	405,9 ± 33,0**	1,62 ± 1,02**	0,30 ± 0,04*

* — различия с параметрами клеток в контроле значимы ($p < 0,05$); ** — различия с параметрами клеток при гипогонадизме значимы ($p < 0,05$); m — количество наблюдений

невидные нейроны обладали стертыми контурами поверхности тела и ядерной оболочки, были, сморщены. Они часто имели вид сморщенных слабо окрашенных фрагментов ядерной оболочки (апоптотических телец). Распределение абсолютного и удельного количества фенотипических форм нейронов, параметры площади тел малоизмененных нейронов и количества групп нейронов уточнены в таблицах 1 и 2. Глиоцито-нейрональный индекс составил 0,23 ± 0,05 отн. ед.

В результате моделирования устойчивого снижения выработки тестостерона в неонатальном периоде среди нейронов медиальных аркуатных ядер взрослых крыс были выявлены значительные патологические нарушения (рис. 2 б). Нейроны, измененные в наименьшей степени (малоизмененные), содержали цитоплазму визуально меньшего размера (более узкую), чем у интактных крыс. В ней, однако, глыбки хроматофильной субстанции были различимы, располагались компактно и равномерно, исключая основание главных отростков. Светлое ядро неизмененной формы содержало крупное ядрышко, у многих клеток определявшееся вблизи внутренней поверхности ядерной оболочки.

Гипохромные, сморщенные гиперхромные и теневидные нейроны по строению не отличались от соответствующих фенотипических форм у интактных крыс, но были значительно увеличены в количестве ($p < 0,05$). Соответственно, доля малоизмененных нейронов в основной экспериментальной (гипогонадной) группе сократилась в 2 раза (табл. 1). Площадь тел малоизмененных нейронов также значительно сократилась; многие клетки были объединены в группы, причем в группе могли состоять наряду с малоизмененными нейронами другие формы жизнеспособных клеток — гипехромные и сморщенные гиперхромные (табл. 2). Количество клеток сателлитов и глиоцито-нейрональный индекс значительно увеличились.

В результате терапии гипогонадных крыс тестостероном большинство нейронов медиальных аркуатных ядер обладало признаками малоизмененных (рис. 2 в). Эти нейроны выглядели более крупными, чем в основной экспериментальной группе, содержали многочисленные глыбки хроматофильной субстанции в хорошо выраженной цитоплазме и не были склонны к образованию групп. Удельное количество гипохромных и сморщенных гиперхром-

ных клеток существенно не различалось с данным параметром у интактных крыс (табл. 1 и 2), тогда как доля теневидных нейронов в медиальном аркуатном ядре у животных обеих экспериментальных групп многократно превышала этот параметр у здоровых животных ($p<0,05$).

Площадь тел малоизмененных нейронов и количество групп нейронов после терапии тестостероном значительно уменьшились, по сравнению с этими параметрами у животных гипогонадной группы без лечения, и оказались близкими по значению с параметрами у интактных крыс ($p>0,05$). Терапия тестостероном значительно не изменила глиоцито-нейрональный индекс, который у животных обеих экспериментальных групп оказался значительно выше, чем у контрольных животных ($p>0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наличие в медиальном аркуатном ядре интактных крыс наряду с незмененными нейронами определенного числа измененных клеток может свидетельствовать о незавершенности процесса программированной гибели нейронов у молодых взрослых крыс. Эти данные согласуются с результатами исследований различных отделов мезокортиколимбической дофаминергической системы и неокортекса здоровых людей и крыс разного возраста [1, 2].

Комплекс признаков дегенеративных изменений нейронов медиального аркуатного ядра, установленный в условиях устойчивого дефицита тестостерона у крыс пубертатного возраста, по-видимому, обусловлен значительным ослаблением синтетических процессов. В этом убеждают недавно полученные экспериментальные доказательства. Оказалось, в частности, что тестостерон после связывания с рецепторами различных тканевых клеток способствует раскрытию ионных каналов клеточных мембран, увеличению их электрического потенциала [8], усиливает синтез ДНК и рибосомальной РНК [10].

Многократное увеличение числа сморщенных гиперхромных нейронов, уменьшение площади тел малоизмененных клеток могут быть обусловлены сгущением органелл и структурных компонентов ядра. Эти признаки обычно сочетаются с разрастанием сети промежуточных филаментов скелета и являются необратимыми признаками атрофии (склероза) клетки [4]. Также многократно увеличенным оказалось удельное количество гибнущих и погибших нейронов (клетки-«тени»). Значительное увеличение доли гипохромных нейронов может свидетельствовать об их возросшей функциональной нагрузке [4]. Обычно этот фенотип нейронов при патологических состояниях относят к обратимым проявлениям дистрофии [1, 4].

Рост числа групп нейронов и глиоцито-нейронального индекса, по-видимому, следует расценивать как неспецифическую компенсаторно-приспособительную реакцию этих клеток в ответ на их дегенеративные изменения, обусловленные снижением концентрации тестостерона. Известно, что глиоциты и нейроны способны обмениваться рядом жизненно важных микро- и макромолекул, таких как глюкоза, РНК [7], нейронотрофического глиального фактора [18], при этом объединяясь в группы [1, 2, 3]. Тысячи ассоциативных нейронов обонятельной булавы в головном мозге взрослых крыс, например, изменяют свои пространственные взаимоотношения ежесуточно [13]. Механизмом перегруппировки этих клеток авторы считают перестройку множества синаптических связей в результате гибели, поступления новой генерации нейронов из субвентрикулярной зоны и установления новых контактов клеток *in situ*.

Компенсаторно-приспособительные и многие дегенеративные изменения нейронов при моделировании недостаточности тестостерона были устранены в результате компенсации этой недостаточности. Причина сохранения высокого процента клеток-«теней» в аркуатном ядре при терапии тестостероном гипогонадного состояния не вполне понятна. Однако она может свидетельствовать о высокой чувствительности процесса программированной гибели нейронов к колебаниям концентрации этого гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, после экспериментального угнетения продукции тестостерона у новорожденных самцов крыс в медиальном аркуатном гипоталамическом ядре крыс пубертатного возраста развиваются дегенеративные (дистрофические, атрофические) и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражаются сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием, гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных нейронов. Вторые выражаются признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные изменения клеток подвержены компенсационной коррекции в периоде половой зрелости.

Патологически измененные нейроны аркуатного ядра, в свою очередь, могут изменять свое гормональное влияние на тканевые системы гонад и других органов, которое в данной экспериментальной модели не исследовано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробленков А.В. Морфологические признаки отравления этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации в мезокортиколимбической дофаминергической системе. Судебно-медицинская экспертиза. 2011; 54 (4): 24–29.
2. Дробленков А.В., Карелина Н.Р., Шабанов П.Д. Изменения нейронов и глиоцитов мезоаккумбоцингулярной системы при перинатальном воздействии морфина у крыс. Мофология. 2009; 136 (6): 35–37.
3. Дробленков А.В., Наумов Н.Г., Монид М.В., Сосин В.В., Пеньков Д.С., Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Реакция клеточных элементов головного мозга крыс на циркуляторную гипоксию. Медицинский академический журнал. 2013; 13 (4): 19–28.
4. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. М.: Наука; 1965.
5. Никитина И.Л., Байрамов А.А. Формирование пола и репродуктивной системы человека: прошлое, настоящее, будущее. Лечение и профилактика. 2014; 2: 76–85.
6. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Роль кисспептинов в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 12 (3): 31–39.
7. Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. Л.: Наука; 1972.
8. Asuthkar S., Demirkhanyan L., Sun X., Elustondo P.A., Krishnan V., Baskaran P., Velpula K.K., Thyagarajan B., Pavlov E.V., Zakharian E.T The TRPM8 Protein Is a Testosterone Receptor.J. Biol. Chem. 2015; 290 (5): 2670–2688.
9. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspepeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. Mol. Cell Endocrinol. 2006; 254: 91–96.
10. Keil K.P., Abler L.L., Laporta J., Altmann H.M., Yang B., Jarrard D.F., Hernandez L.L., Vezina C.M. Androgen receptor DNA methylation regulates the timing and androgen sensitivity of mouse prostate ductal development. Dev. Biol. 2014; 396 (2): 237–245.
11. Kerver H.N., Wade J. Relationships among Sex, Season and Testosterone in the Expression of Androgen Receptor mRNA and Protein in the Green Anole Forebrain. Brain Behav. Evol. 2014; 84 (4): 303–314.
12. Kurian J.R., Guerriero K.A. Recent discoveries on the control of gonadotrophin–releasing hormone neurones in nonhuman primates. J. Neuroendocrinol. 2010; 22: 630–638.
13. Nissant A., Pallotto M. Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb — from synapses to function. Eur. J. Neurosci. 2011; 33 (6): 1069–1077.
14. Ojeda S.R., Skinner M.K. Puberty in the rat. In: The Physiology of Reproduction. edited by Neill JD. San Diego. CA.: Academic/Elsevier; 2006.
15. Ojeda S.R., Lomniczi A., Sandau U., Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. Endocr. Dev. 2010; 7: 44 –51.
16. Paxinos G., Watson C. The Rat Nervous System. 3-d ed. Amsterdam–Boston–Heidelberg–London–New York–Oxford–Paris–San Diego–San Francisco–Singapore–Sydney–Tokyo, Elsevier Acad. Press. 2004.
17. Plant T.M., Ramaswamy S., Dipietro M.J. Repetitive activation of hypothalamic G protein–coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (Macaca mulatta) elicits a sustained train of gonadotropin — releasing hormone discharges. Endocrinology. 2006; 147: 1007–1013.
18. Wilkins A., Majed H., Layfield R. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor.J. Neurosci. 2003; 23 (12): 4967–4974.

REFERENCES

1. Droblenkov A.V. Morfologicheskie priznaki otravleniya ehtanolom, alkogolnoj-abstinencii i hronicheskoj alkogolnoj intoksikacii v mezokortikolimbicheskoj-dofaminergicheskoj sisteme [Morphological signs of ethanol poisoning, alcohol withdrawal and chronic alcohol intoxication in mesocorticolimbic dopaminergic system]. Sudebno-medicinskaya ehkspertiza. 2011; 54 (4): 24–29. (in Russian).
2. Droblenkov A.V., Karelina N.R., Shabanov P.D. Izmeneniya nejronov i gliocitov mezoakkumbocingulyarnoj sistemy pri perinatalnom vozdejstvii morfina u krys [Changes in neurons and glial cells of mezoakkumbotsingulyarnoy system with perinatal exposure to morphine in rats]. Morfologiya. 2009; 136 (6): 35–37. (in Russian).
3. Droblenkov A.V., Naumov N.G., Monid M.V., Sosin V.V., Pen'kov D.S., Proshin S.N., Shabanov P.D. Reakciya kletochnyh ehlementov golovnogo mozga krys na cirkulyatornuyu gipoksiyu [The reaction of the cellular elements of the rat brain to circulatory hypoxia]. Medicinskii akademicheskii zhurnal. 2013; 13 (4): 19–28. (in Russian).
4. Zhabotinskii Yu.M. Normalnaya i patologicheskaya morfologiya neirona [Normal and pathological morphology of the neuron]. M.: Nauka; 1965. (in Russian).
5. Nikitina I.L., Bairamov A.A. Formirovanie pola i reproduktivnoi sistemy cheloveka: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Formation of gender and reproductive system: past, present, future]. Lechenie i profilaktika. 2014; 2: 76–85. (in Russian).

6. Nikitina I.L., Bairamov A.A., Hoduleva Yu.N., Shabanov P.D. Rol kisspeptinov v fiziologii i patologii polovogo razvitiya — novye diagnosticheskie i terapevticheskie vozmozhnosti [Role of kisspeptin in the physiology and pathology of sexual development — new diagnostic and therapeutic opportunities]. Obzory po klin. farmakologii i lekarstv. terapii. 2014; 12 (3): 31–39. (in Russian).
7. Pevzner L.Z. Funkcionalnaya biohimiya nejroglii [Functional biochemistry of glia]. L.: Nauka; 1972. (in Russian).
8. Asuthkar S., Demirkhanyan L., Sun X., Elustondo P.A., Krishnan V., Baskaran P., Velpula K.K., Thyagarajan B., Pavlov E.V., Zakharian E.T The TRPM8 Protein Is a Testosterone Receptor.J. Biol. Chem. 2015; 290 (5): 2670–2688.
9. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspepeptin–GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. Mol. Cell Endocrinol. 2006; 254: 91–96.
10. Keil K.P., Abler L.L., Laporta J., Altmann H.M., Yang B., Jarrard D.F., Hernandez L.L., Vezina C.M. Androgen receptor DNA methylation regulates the timing and androgen sensitivity of mouse prostate ductal development. Dev. Biol. 2014; 396 (2): 237–245.
11. Kerver H.N., Wade J. Relationships among Sex, Season and Testosterone in the Expression of Androgen Receptor mRNA and Protein in the Green Anole Forebrain. Brain Behav. Evol. 2014; 84 (4): 303–314.
12. Kurian J.R., Guerriero K.A. Recent discoveries on the control of gonadotrophin–releasing hormone neurones in nonhuman primates.J. Neuroendocrinol. 2010; 22: 630–638.
13. Nissant A., Pallotto M. Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb — from synapses to function. Eur.J. Neurosci. 2011; 33 (6): 1069–1077.
14. Ojeda S.R., Skinner M.K. Puberty in the rat. In: The Physiology of Reproduction. edited by Neill JD. San Diego. CA.: Academic/Elsevier; 2006.
15. Ojeda S.R., Lomniczi A., Sandau U., Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. Endocr. Dev. 2010; 7: 44 –51.
16. Paxinos G., Watson C. The Rat Nervous System. 3-d ed. Amsterdam–Boston–Heidelberg–London–New York–Oxford–Paris–San Diego–San Francisco–Singapore–Sydney–Tokyo, Elsevier Acad. Press. 2004.
17. Plant T.M., Ramaswamy S., Dipietro M.J. Repetitive activation of hypothalamic G protein–coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (Macaca mulatta) elicits a sustained train of gonadotropin — releasing hormone discharges. Endocrinology. 2006; 147: 1007–1013.
18. Wilkins A., Majed H., Layfield R. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor.J. Neurosci. 2003; 23 (12): 4967–4974.

◆ Информация об авторах

Ходулева Юлия Николаевна — младший научный сотрудник, НИЛ детской эндокринологии. ФГБК «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: dom-j@mail.ru.

Khodulaeva Yulia Nikolaevna — Junior researcher, Research laboratory of pediatric endocrinology. North-West Federal Medical Research Center. 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia. E-mail: dom-j@mail.ru.

Асауленко Захар Петрович — студент 4-го курса, член СНО кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Asaulenko Zakhar Petrovich — Student, Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Байрамов Алекбер Азизович — д-р мед. наук, профессор, заведующий НИЛ детской эндокринологии. ФГБК «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: alekber@mail.ru.

Baymarov Alekber Azizovoch — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Laboratory of Pediatric Endocrinology. North-West Federal Medical Research Center. 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia. E-mail: alekber@mail.ru.

Никитина Ирина Леоровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая НИЛ детской эндокринологии. ФГБК «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: nikitina0901@gmail.com.

Nikitina Irina Leorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Laboratory of Pediatric Endocrinology. North-West Federal Medical Research Center. 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia. E-mail: nikitina0901@gmail.com.

Дробленков Андрей Всеволодович — д-р мед. наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Droblenkov Andreiy Vsevolodovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

УДК: 616.151.5-07

ИДЕНТИФИКАЦИЯ СКРЫТОГО НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ (ДЕФИЦИТ XI ФАКТОРА) МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© Е. С. Усенбеков[1], О. О. Жансеркенова[1], Ш. Н. Касымбекова[1], С. Т. Сиябеков[1], И. В. Соболев[2], Р. И. Глушаков[3], В. П. Терлецкий[4], С. Н. Прошин[3]

[1]Казахский национальный аграрный университет, Алмааты;
[2]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический);
[3]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[4]ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных», Санкт-Петербург

Резюме. Незначительные кровотечения довольно часто встречаются у детей и в некоторых случаях маскируют серьезные заболевания системы свертывания крови. Как правило, это редкие наследственные заболевания, связанные с недостаточностью таких факторов свертывания как I, II, V, VII, X, XI и XIII, а также дефицит наиболее часто сопряженный с совместной недостаточностью факторов V и VIII и факторов, синтез которых связан с витамином K. В педиатрической клинике проблематично провести рандомизированное исследование из-за сложности выявления таких детей-носителей по наследственной аномалии по определенному фактору свертывания крови. В связи с этим модель дефицита XI фактора свертывания крови у млекопитающих (*Bos Taurus* L.) с наследованием по аутосомально-рецессивному типу представляется особенно перспективной. Впервые данная патология была зарегистрирована в 1969 году у особей, принадлежащих к виду *Bos Taurus* L. голштинской породы. Часто этиологическим фактором большинства скрытых генетических дефектов у человека и животных являются точечные мутации в кодирующей части соответствующих генов. Известно, что генетический дефект, дефицит XI фактора свертывания крови *B. Taurus* L. (FXID), наоборот является последствием вставки нуклеотидной последовательности в составе экзона 12 гена FXI длиной 76 пар оснований. В результате инсерции появился STOP codon (TAA). Фенотипически дефицит XI фактора (FXID) свертывания крови у телят характеризуется длительным кровотечением из пупочного канатика, анемией. У коров, гетерозиготных носителей дефицита XI фактора свертывания крови, молозиво розового цвета, обычно такие животные восприимчивы к пневмонии, маститам и эндометритам. Мы провели мониторинг племенных быков-производителей и коров голштинской породы на носительство генетического заболевания — дефицита XI фактора свертывания крови. Для детекции инсерции нуклеотидных последовательностей размером 76 п.н. рекомендуется использовать метод полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: дефицит XI фактора свертывания крови; аутосомно-рецессивная болезнь; инсерция; репродуктивная функция млекопитающих.

IDENTIFICATION OF CONCEALED DISTURBANCE OF BLOOD COAGULATION (DEFICIENCY OF FACTOR XI) BY POLYMERASE CHAIN REACTION (EXPERIMENTAL STUDY)

© E. S. Ussenbekov[1], O. O. Zhanserkenova[1], Sh. N. Kasymbekova[1], S. T. Siyabekov[1], I. V. Sobolev[2], R. I. Glushakov[3], V. P. Terletskiy[4], S. N. Proshin[3]

[1]Kazakh Agrarian National University, Almaaty, Kazakhstan;
[2]Saint Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care, Russia;
[3]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;
[4]Federal Research Institute for Farm Animal Genetics and Breeding, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Minor bleeding is quite common in children and in some cases masks the serious disease of blood clotting. As a rule, this rare inherited disease associated with deficiency of coagulation factors as the I, II, V, VII, X, XI and XIII, as well as deficiency conjugate, most often, the joint failure factors V and VIII and factor whose synthesis associated with vitamin K. The pediatric clinic is difficult to fulfill a randomized trial because of the difficulty of identifying such children carriers of genetic abnormalities at a specific blood clotting factor. In connection with the model of deficiency of coagulation factor XI in a mammals (Bos Taurus L) with autosomal recessive type of inheritance is particularly promising. Deficiency of coagulation factor XI in cattle is inherited autosomal recessive defect. At the first time this pathology was recognized in Holstein

cows in 1969. Frequently the etiologic factor of most hidden genetic defects in animals are point mutations in the coding region of the respective genes. On the contrary it has been found that deficiency of coagulation factor XI cattle (FXID) is a consequence of the insertion of nucleotide sequences within exon 12 of the gene FXI length of 76 base pairs. STOP codon (TAA) was resulted from insertion. Phenotypically deficiency of factor XI (FXID) in calves is resulted in disturbance of blood clotting and characterized by prolonged bleeding from the umbilical cord and anemia. Cows which are heterozygous in deficiency of coagulation factor XI have colostrum pink color. Those animals are frequently suffered from pneumonia, mastitis and endometritis. We monitored the breeding sires and Holstein cows on the carrier of the genetic disease: deficiency of coagulation factor XI. To detect the insertion of nucleotide sequences of 76 bp in size it is recommended to use the polymerase chain reaction.

Key words: deficiency of coagulation factor XI; autosomal recessive disease; insertion; reproductive function of mammals.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Незначительные кровотечения довольно часто встречаются у детей и в некоторых случаях маскируют серьезные заболевания системы свертывания крови. Как правило, это редкие наследственные заболевания, связанные с недостаточностью таких факторов свертывания как I, II, V, VII, X, XI и XIII, а также дефицит, наиболее часто сопряженный с совместной недостаточностью факторов V и VIII и факторов, синтез которых связан с витамином К [2]. Считается, что у детей кровотечения из носа и легкие кровотечения являются нормой в 39 и 24% случаев [6]. К другим кровотечениям, которые, как считается, не связаны с дефицитом факторов (наследственных) свертывания, относятся определенные анатомические аномалии недоразвития черепно-мозговой, желудочно-кишечной, мочеполовой систем и, что особенно актуально, системы эндокринной регуляции: тяжело протекающие и затяжные менструации у девочек-подростков, сопряженные, предположительно, с недоразвитием гипоталамо-гипофизарно-гонадного тракта, включая ановуляторные циклы [1]. Дети со скрытыми кровотечениями, сопряженными с врожденными аномалиями факторов свертывания крови, часто невосприимчивы к стандартным методам антикоагуляционной фармакотерапии. При этом в педиатрической клинике зачастую трудно провести рандомизированное исследование, вследствие сложности выявления таких детей-носителей наследственной аномалии по определенному фактору свертывания крови [8]. Поэтому мы и предприняли данное сравнительное экспериментальное исследование.

По сведениям OMIA — ON LINE MENDELIAN INHERITANCE IN ANIMALS каталога у млекопитающих (*Bos Taurus L.*) в настоящее время выявлено 462 генетически обусловленных морфологических и функциональных нарушений и из них 46 наследственных аномалий можно идентифицировать с помощью молекулярно-генетических методов. Своевременная диагностика данных мутаций и выбраковка животных и племенного материала, а также требования генетического паспорта при закупке животных, эмбрионов, замороженной спермы позволяют элиминировать наследственные заболевания.

Дефицит XI фактора свертывания крови у *Bos Taurus L.* является аутосомальным рецессивным наследственным генетическим дефектом. Впервые данная патология была зарегистрирована у *Bos Taurus L.* в 1969 году. Часто этиологическим фактором большинства скрытых генетических дефектов у животных являются точечные мутации в кодирующей части соответствующих генов. Известно, что генетический дефект, дефицит XI фактора свертывания крови у *Bos Taurus L*. (FXID), наоборот, является последствием вставки нуклеотидной последовательности в составе экзона 12 гена FXI длиной 76 пар оснований. В результате инсерции появился STOP codon (TAA) [3].

Высокая скорость распространения вредных мутаций определяется рецессивным характером их наследования. Продукты таких генов, как правило, участвуют в регуляции тканеспецифичных функций и неблагоприятные эффекты мутантного аллельного варианта компенсируются в гетерозиготе нормальной функцией аллеля дикого типа. Селекция на уровне фенотипа является неэффективной в связи с низкой частотой гетерозигот по отношению к гомозиготам. Фенотипически, дефицит XI фактора (FXID) свертывания крови у телят характеризуется длительным кровотечением из пупочного канатика, анемией. У коров, гетерозиготных носителей дефицита XI фактора свертывания крови, проявляется молозиво розового цвета, обычно такие животные восприимчивы к пневмонии, маститам и воспалениям верхнего репродуктивного тракта [4].

Исследованиями наших зарубежных коллег установлено, что недостаточность FXI фактора свертывания крови у млекопитающих негативно влияет на репродуктивную функцию у коров, в частности у таких животных снижается рост фолликулов и половой цикл сопровождается снижением пиковой концентрации эстрадиола в крови животных. У *Bos Taurus L.*, гомозиготных и гетерозиготных носителей генетического дефекта фактора XI свертывания

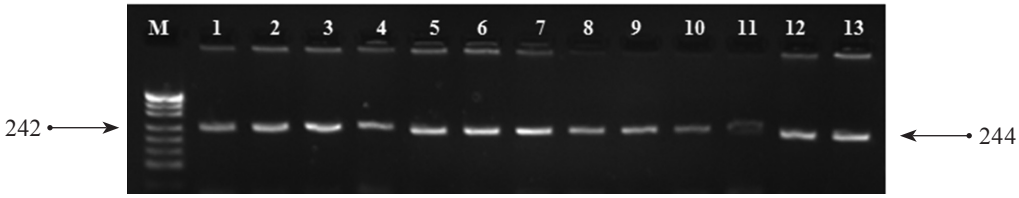


Рис. 1. Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *FXI*

крови регистрируются низкие показатели воспроизводительной функции, часто встречаются трудные отелы и рождение нежизнеспособных телят [5].

В настоящее время молекулярно-генетические основы генетических дефектов млекопитающих, принадлежащих к виду *Bos Taurus L.,* достаточно хорошо изучены, на основании этих исследований разработаны методы диагностики наследственных заболеваний. Все наследственные заболевания животных в той или иной степени связаны с нарушением репродуктивной функции у коров, снижением резистентности организма телят, у носителей мутации генетического дефекта часто регистрируются эмбриональная смертность, повышение индекса осеменения в результате ранней смертности предимплантационных эмбрионов в период стельности [7].

Цель работы: разработка метода идентификации дефицита XI фактора свертывания крови методом полимеразной цепной реакции и изучение распространенности данной патологии у популяции *Bos Taurus L.* Акмолинской и Алматинской областей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 35 племенных быках АО «Асыл-Тулик» и на 24 быках ТОО «Асыл» и 37 коровах голштинской породы ТОО «Байсерке-Агро» в рамках реализации проекта «Мониторинг племенных животных Республики Казахстан на носительство генетических дефектов с помощью молекулярно-генетических методов» в учебно-научно-диагностической лаборатории Казахстанско-Японского инновационного центра Казахского национального аграрного университета.

В качестве материала для исследования были использованы замороженная сперма быков и периферическая кровь коров. ДНК из крови коров и спермы быков выделяли с помощью набора «ДНК сорб В». При выделении ДНК из замороженной спермы с целью оптимизации и выделения более качественной ДНК нами был использован способ предварительной обработки спермы следующим образом: вносили в пробирку 200 мкл спермы, затем добавляли 1 мл лизирующего буфера, имеющий состав: 100 мМ Трис, 20 мМ ЭДТА, 10 мМ NaCI, pH 8,0 и перемешивали в течение 30 секунд, далее центрифугировали g 10 000 об/мин в течение 5 минут. После центрифугирования, суспендировали осадок в 500 мкл буфера: 100 мМ Трис, 20 мМ ЭДТА, 10 мМ NaCI, pH 8,0 и добавляли 8 мкл 2-меркаптоэтанола. Затем перемешивали на вортексе в течение 1 минуты и оставляли на 30 минут при комнатной температуре.

Полимеразную цепную реакцию проводили на термоциклере «Терцик» производства России. Для детекции носителей дефицита XI фактора свертывания крови использовали праймеры: F-5′-CCCACTGGCTAGGAATCATT-3′ и R-5′- CAAGGCAATGTCATATCCAC-3′. Использование данной пары праймеров позволяет амплифицировать фрагмент гена *FXID* размером 244 п. н. у здоровых гомозиготных животных, 244 п. н. и 320 п. н. у гетерозиготных носителей и 320 п. н. у гомозиготных носителей генетического дефекта (рис. 1).

Условия проведения ПЦР: первый шаг — денатурация ДНК при температуре 95 °С — 10 минут, второй шаг 35 циклов, денатурация при 95 °С — 30 сек, отжиг праймеров — 55 °С 60 с и элонгация при температуре 72 °С 30 с. Завершающий синтез при 72 °С продолжительностью 10 мин. Хранение при +4 °С. Объем реакционной смеси был 50 мкл, имеющий следующий состав: 5 мкл 10 Х буфера для ПЦР, 1,5 мМ $MgCl_2$, 2,5 мкл 25 мкМ прямого и обратного праймеров, 5 мкл 0,2 мМ концентрации каждого dNTP, 0,5 мкл фермента Taq Polymerase с активностью 5u/µl, 5 мкл ДНК и 26,5 мкл дистиллированной воды.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе для выделения ДНК из спермы быков-производителей и из периферической крови коров был использован метод экстракции ДНК с помощью набора «ДНК сорб В». Амплификация нужного фрагмента гена *FXID* проводилась с использованием прямого и обратного праймеров в течение 35 циклов. ПЦР-диагностика данного генетического дефекта основана на том, что у здоровых гомозиготных животных при амплификации образуется один бэнд размером 244 п. н., в случае гетерозиготного носительства в результате инсерции (вставки нуклеотидных последовательностей 76 п. н.) образуется второй бэнд размером 320 п. н.

Нами были тестированы методом полимеразной цепной реакции 59 голов племенных быков-производителей и 37 голов коров голштинской породы Канадского происхождения ТОО «Байсеркеагро». На электрофореграмме хорошо видны полоски ДНК-размером 244 п.н., лунки (1–13) и лунка М — ДНК-маркер плазмида pUC19DNA (рис. 1), рестрицированная эндонуклеазой MspI. Данный ДНК-маркер имеет фрагменты длиной 501, 489, 404, 331, 242, 190, 147, 111, 110, 67, 34, 34 и на электрофореграмме четко видно, что амплификат размером 244 п.н. идет на уровне 242 п.н. ДНК-маркера. Предварительные результаты исследований свидетельствуют, что среди исследуемых животных отсутствуют носители генетического дефекта — дефицита XI фактора свертывания крови крупного рогатого скота (FXID). При этом в последнее время Республика Казахстан ежегодно в большом объеме закупает живой племенной скот и замороженную сперму племеных быков-производителей зарубежной селекции.

ВЫВОДЫ

Необходимо проведение мониторинга всего племенного поголовья на носительство данного наследственного заболевания, так как у гетерозиготных носителей дефицита XI фактора свертывания не проявляются клинические признаки этого генетического дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Appelbaum H., Acharya S.S. Heavy menstrual bleeding in adolescents: hormonal or hematologic? Minerva Ginecology. 2011; 63 (6): 547–561.
2. Brown D.L. Congenital bleeding disorders. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2005; 35 (2): 38–62.
3. Kunieda M., Tsuji T., Abbasi A.R., Khalaj M., Ikeda M., Miyadera K., Ogawa H., Kunieda T. An insertion mutation of the bovine F11 gene is responsible for factor XI deficiency in Japanese black cattle. Mamm. Genom. 2005; 16: 383–389.
4. Marron B.M., Robinson J.L., Gentry P.A., Beever J.E. Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holsteincattle. Anim Genet. 2004; 35 (6): 454–456.
5. Meydan H., Yildiz M.A., Özdil F., Gedik Y., Özbeyaz C. Identification of factor XI deficiency inHolsteincattle in Turkey. Acta Vet. Scand. 2009; 22: 51–55.
6. Nosek-Cenkowska B., Cheang M.S., Pizzi N.J., Israels E.D., Gerrard J.M. Bleeding/bruising symptomatology in children with and without bleeding disorders. Thromb Haemost. 1991; 65 (3): 237–241.
7. Patel R.K., Soni K.J., Chauhan J.B., Singh K.M., Krothapalli R.S. Sambasiva RaoFactor XI deficiency in Indian *Bostaurus*, *Bosindicus*, *Bostaurus x Bosindicus* crossbreds and *Bubalusbubalis*. Genet. Mol. Biol. São Paulo. 2007; 30 (3): 28–34.
8. Peyvandi F., Palla R., Menegatti M. European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost. 2012; 10 (4): 615–621.

◆ Информация об авторах

Усенбеков Есенгали Серикович — канд. биол. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической ветеринарной медицины. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8. E-mail: usen03@mail.ru.

Жансеркенова Орик Оразимановна — канд. ветеринарных наук, руководитель учебно-научно-диагностической лаборатории Казахстанско-Японского инновационного центра. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8. E-mail: orik10@inbox.ru.

Касымбекова Шинар Николаевна — ст. науч. сотрудник учебно-научно-диагностической лаборатории Казахстанско-Японского инновационного центра. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8. E-mail: 070702007@mail.ru.

Сиябеков Сарсенбек Тореханович — канд. ветеринарных наук, доцент кафедры клинической ветеринарной медицины. Казахский национальный аграрный университет. 150013, Алмааты, пр. Абая, д. 8. E-mail: usen03@mail.ru.

Ussenbekov Yessengali Serikovich — PhD, Professor, the Head of Department of Clinical Veterinary Medicine. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya pr., Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: usen03@mail.ru.

Zhanserkenova Orik Orazimanovna — Ph.D., the Head of Educational, Scientific and Laboratory Diagnostic Center of Joint Kazakhstan and Japan Innovation Center. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya pr., Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: orik10@inbox.ru.

Kasymbekova Shinar Nikolaevna — Senior researcher, Educational, Scientific and Laboratory Diagnostic Center of Joint Kazakhstan and Japan Innovation Center. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya pr., Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: 070702007@mail.ru.

Siyabekov Sarsenbek Torekhanovich — Ph.D., Associate 3rofessor of Department of Clinical Veterinary Medicine. Kazakh Agrarian National University. 8, Abaya pr., Almaaty, 150013, Republic of Kazakhstan. E-mail: usen03@mail.ru.

Соболев Иван Викторович — врач-онколог, отд. гинекологии. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 а, литера А. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Глушаков Руслан Иванович — канд. мед. наук , доцент. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Терлецкий Валерий Павлович — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии лаборатории молекулярной цитогенетики. ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных». 196601, Санкт-Петербург, Пушкин, Московское шоссе, д. 55 а. E-mail: valeriter@mail.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Sobolev Ivan Viktorovich — Oncologist, Department of gynecology. St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care. 68 a, block A, Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochniy, 197758, Russia. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Glushakov Ruslan Ivanovich — MD, PhD, Associate Professor. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Terletskiy Valeriy Pavlovich — PhD, Dr Biol Sci, Leading researcher the Department of Biotechnology of the Laboratory of Molecular Cytogenetics. Federal Research Institute for Farm Animal Genetics and Breeding. 55 a, Moskovskoye shosse, St. Petersburg, Pushkin, 196601, Russia. E-mail: valeriter@mail.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

УДК: 616.127:616-092.9

КОРРЕКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ КРОЛИКА С ПОМОЩЬЮ СУБСТРАТНЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ

© В.В. Воробьева[1], П.Д. Шабанов[2], С.Н. Прошин[3]

[1]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
[2]ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;
[3]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

Резюме. Особенности энергетического обмена у детей с сердечно-сосудистой патологией имеют важное практическое значение. При ревматизме, миокардитах, врожденных пороках сердца прогностически важно определить состояние энергетического обмена и нормализовать его, так как биоэнергетический дефицит кардиомиоцита приводит к значительному снижению сократительной способности миокарда и создает условия для прогрессирования сердечной недостаточности. Предпринятые в последние годы экспериментальные и клинические исследования патогенеза идиопатических кардиомиопатий у детей прямо указывают на нарушения окислительного фосфорилирования в ткани миокарда, обусловленные снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы. Многочисленные врожденные синдромы, такие как синдром Ivemark, Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Ivemark, Noonan, Greeg, Kugel-Stoloff, Werner, West, Adams-Stokes, MERRF в своем симптомокомплексе содержат кардиомиопатию. С помощью вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененной на кардиомиоцитах кролика, доказаны кардиопротективные свойства субстратного антигипоксанта янтарной кислоты в составе препарата янтарь-антитокс. Изучение энергозависимых реакций нативных митохондрий сердца проводили полярографическим методом с помощью закрытого мембранного электрода типа Кларка. Фармакологический препарат янтарь-антитокс (8,4 мг/кг) препятствует формированию биоэнергетической гипоксии кардиомиоцитов, восстанавливая активность НАД-зависимого и сдерживая гиперактивность сукцинатдегидрогеназного фермент-субстратного комплекса дыхательной цепи, тем самым уменьшая выраженность митохондриальной дисфункции и снижая степень морфологических нарушений в ткани миокарда. Защитные эрготропные свойства янтарь-антитокса позволяют рекомендовать его для использования в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция; энергетический обмен; кардиомиопатия; биоэнергетическая гипоксия; янтарная кислота.

CORRECTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF RABBIT CARDIOMYOCYTES USING SUBSTRATE ANTIHYPOXANTS

© V.V. Vorob´eva[1], P.D. Shabanov[2], S.N. Proshin[3]

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[2]Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Features of energy metabolism in children with cardiovascular diseases are of great practical importance. It is prognostically important to determine the status of the energy of cardiomyocytes to normalize bioenergetic deficit cardiomyocytes in rheumatoid arthritis, myocarditis, congenital heart diseases to decrease reduction in myocardial contractility and reduce precondition for the progression of heart failure. The experimental and clinical studies of the pathogenesis of idiopathic cardiomyopathy in children in recent years indicate directly the damage of oxidative phosphorylation in myocardial tissue due to decreased activity of the mitochondrial electron transport system. Numerous congenital diseases like syndrome Ivemark, Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Ivemark, Noonan, Greeg, Kugel-Stoloff, Werner, West, Adams-Stokes, MERRF include cardiomyopathy in their symptoms. Vibration-type model of hypoxic cell metabolism was suggested to estimate antihypoxant succinic acid as cardioprotective substance in in drug “Amber-antitoks” on rabbit cardiomyocytes. The experiment of bioenergy dependent reaction of native heart mitochondria was studied by polarographic method performed using a closed membrane Clarke’ electrode. Pharmacological drug “Amber-antitoks” in dose as 8.4 mg/kg prevents the formation of bioenergy dependent hypoxia of cardiomyocytes and restore the activity of NAD-dependent, and suppress hyperactivity suktsinat-degidrogenaze enzyme-substrate complex of the respiratory chain. It causes reduction of the severity of mitochondrial dysfunction and the degree of morphological myocardial tissue damage. The protective properties of drug “Amber-antitoks” allow to recommend it for using in the treatment in combination with other drugs of cardiovascular disease in children.

Key words: mitochondrial dysfunction, energy exchange; cardiomyopathy; bioenergetic hypoxia; succinic acid.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности энергетического обмена у детей с сердечно-сосудистой патологией имеют важное практическое значение. При ревматизме, миокардитах, врожденных пороках сердца прогностически важно определить состояние энергетического обмена и нормализовать его, так как биоэнергетический дефицит кардиомиоцита приводит к значительному снижению сократительной способности миокарда и создает условия для прогрессирования сердечной недостаточности [1]. Предпринятые в последние годы экспериментальные и клинические исследования патогенеза идиопатических кардиомиопатий у детей [10] прямо указывают на нарушения окислительного фосфорилирования в ткани миокарда, обусловленные снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы. Многочисленные врожденные синдромы, такие как синдром Ivemark, Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Ivemark, Noonan, Greeg, Kugel-Stoloff, Werner, West, Adams-Stokes, MERRF [15] в своем симптомокомплексе содержат кардиомиопатию. В настоящее время установлено, что кардиомиопатии могут являться одним из проявлений митохондриальных заболеваний непосредственно связанных с мутацией митохондриальной или ядерной ДНК, ответственных за синтез структурных белков и фермент-субстратных комплексов дыхательной цепи [10]. В литературе также имеются описания кардиомиопатий, обусловленных митохондриальной дисфункцией вследствие недостаточности цитохром-С-оксидазы, дефицита карнитина [10], снижения активности I, II, III или IV комплексов дыхательной цепи [2, 5, 7, 8, 11]. Если для моделирования митохондриальных болезней необходимы так называемые «трансмитохондриальные лабораторные животные», характеризующиеся наличием митохондриальных гетероплазией, то дисфункцию митохондрий возможно воспроизвести в моделях гипоксии [5, 7, 18]. Суть митохондриальной дисфункции сводится к нарушениям электронтранспортной и энергопродуцирующей роли дыхательной цепи. Активность фермент-субстратных комплексов митохондрий угнетается, начиная от НАД-зависимого участка, затем последовательно вовлекая ФАД-зависимый участок дыхательной цепи, вплоть до цитохромоксидазного. Это явление развивается при многих патологических состояниях, носит неспецифический характер по отношению к виду неблагоприятного фактора и получило название биоэнергетическая гипоксия [5, 11]. Для моделирования дисфункции митохондрий миокарда и оценки эффективности фармакологической коррекции нами была использована неинвазивная экспериментальная модель вибрационно-обусловленного гипоксического типа клеточного метаболизма [3, 4]. Данная модель не сопряжена с хирургической, наркозной агрессией, позволяет поступательно проследить не только развитие патофизиологических феноменов на уровне системы энергопродукции органов и тканей, но и оценить возможности фармакологической коррекции митохондриальной дисфункции по типу биоэнергетической гипоксии [5, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С помощью вибрационной модели гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененной на кардиомиоцитах кролика, доказать кардиопротективные свойства субстратного антигипоксанта янтарной кислоты в составе препарата янтарь-антитокс, реализуемые на уровне системы энергопродукции ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 95 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 2,5–3 кг. Действие общей вертикальной вибрации с амплитудой 0,5 мм осуществляли с помощью промышленной установки. Ежедневно в течение 56 дней проводили сеансы вибрации с частотой 44 Гц по 60 мин с 9.00 до 11.00 в осенне-зимний период.

В качестве средства фармакологической защиты использовали субстратный антигипоксант препарат янтарь-антитокс, разработанный НИИФ ТНЦ СО РАМН (НФК, г. Томск) в разовой дозе 8,4 мг/кг [17]. Препарат вводили по 2 мл суспензии внутрипищеводно с помощью тонкого эластичного зонда за 60 мин до вибрации. Интактные и контрольные животные, которые подвергались воздействию вибрации без фармакологической защиты, получали физиологический раствор. Активность нативных митохондрий (Мх) сердца изучали полярографическим методом [9], при 37 °С в 1 мл солевой среды инкубации, уравновешенной с кислородом воздуха. Скорость дыхания Мх (V) в зависимости от добавок в среду инкубации выражали в нг-атом О мин$^{-1}$ мг$^{-1}$ белка. Метаболические состояния Мх «покоя» и «активности» моделировали *in vitro* при варьировании экзогенных энергетических субстратов (до и после введения в ячейку 2,4-ДНФ). Вклад в эндогенную дыхательную активность митохондрий НАД- и ФАД-зависимых субстратов (НАД-ЗС, ФАД-ЗС) оценивали по данным ингибиторного анализа с амиталом или малонатом по 2 мМ. В качестве экзогенных субстратов использовали ФАД-ЗС — янтарную кислоту (ЯК), 1 мМ или смесь НАД-ЗС — яблочной и глутаминовой кислот (Мал+Глу) по 3 мМ. Введением в ячейку разобщителя 2,4-динитрофенола

(2,4-ДНФ) до 20 мкМ имитировали состояние АТФ-азной «активности» Мх [9, 13].

Отклик Мх на неблагоприятный фактор *in vivo* и фармакологическую защиту оценивали по совокупности кинетических (V) и расчетных параметров. В метаболических состояниях Мх рассчитывали коэффициенты приращения сукцинатзависимого дыхания (КП) в состоянии покоя (п) и разобщения (р):

$$КП_э = [ФАД/НАД]_э = мал.ч./ам.ч.;$$
$$КП_п = [ФАД/НАД]_п = V_{як}/V_{глу+мал};$$
$$КП_р = [ФАД/НАД]^-_р = V_{як-р}/V_{глу+мал-р},$$

где мал.ч и ам.ч — доли малонат- и амиталчувствительного эндогенного дыхания, $V_{як}$ и $V_{глу+мал}$ — скорости окисления экзогенного сукцината и смеси глутамата и малата в состоянии «покоя», $V_{як-р}$ и $V_{глу+мал-р}$ — скорости окисления субстратов в «активном» состоянии Мх в условиях АТФ-азной нагрузки. «Регуляторные» параметры количественно характеризовали переход Мх в разные состояния (от эндогенного в состояние «покоя»; от покоя в «активное» состояние). Рассчитывали коэффициенты стимуляции — $КС_{як}$, и $КС_{глу+мал}$, или разобщения $КР_{глу+мал}$, $КР_{як}$. Их вычисляли как $КС_с = Vc/V_э$; $КР_с = V_{с-р}/V_с$, где: $КС_с$ — стимуляция эндогенного дыхания экзогенным субстратом (с), $V_с$ — скорость дыхания Мх после добавления экзогенного субстрата (ЯК или Глу+Мал), $V_э$ — скорость эндогенного дыхания; $КР_с$ — стимуляция субстратного дыхания 2,4-ДНФ, $V_{с-р}$ — скорость окисления экзогенного субстрата после добавления 2,4-ДНФ. $КС_с$ и $КР_с$ выражали в относительных единицах.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «Exel-2002» (MS Office 2002), «STATISTICA» 6,0. Значимость межгрупповых различий оценивали параметрическим (t-критерия Стьюдента) и непараметрическим (Манна–Уилки-U-теста) критериями в зависимости от типа распределения, который определяли в модуле «Basic Statistica/Tables. Frequency tables» ППП STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

Длительная вибрация с частотой 44 Гц оказывала повреждающее действие на разных уровнях биологической интеграции ткани. На уровне Мх сначала (после 7–21 сеанса вибрации) происходила активация ФАД-зависимого звена дыхательной цепи на фоне ослабления функции НАД-зависимого звена. При дальнейшей пролонгации вибрационного воздействия (до 56 сеансов) развивались напряжение и деэнергизация ФАД-зависимой фракции, свидетельствуя о формировании низкоэнергетического сдвига в системах энергообеспечения Мх миокарда [9] или биоэнергетической гипоксии [11].

Неблагоприятные эффекты на сердце от воздействия вибрации [19–24] в качестве стрессирующего фактора [21] сопровождались морфологическими изменениями изучаемой ткани: дистрофией кардиомиоцитов, уменьшением капиллярной сети, спазмом артериол, увеличением межклеточного и межпучкового отека, постепенным расширением очагов кровоизлияний и некроза.

Воздействие вибрации на фоне применения субстратного антигипоксанта (рис. 1) изменила структуру эндогенного дыхания ($V_э$): амиталчувствительность возрастала более чем на 50% ($p \leq 0{,}01$), а малонатчувствительность снижалась на 30% ($p \leq 0{,}05$). Скорость $V_{як}$ колебалась около уровня интактных животных. Коэффициент $КП_п$ уменьшался на 32% по отношению к показателю вибрированных животных, свидетельствуя о некотором смещении баланса активности фракций Мх в пользу НАД-ЗС, что характерно для интактного состояния.

Показатели $V_{глу+мал-р}$, $V_{як-р}$ снижались незначительно, однако по отношению к интактным животным уменьшение составило 44% ($p \leq 0{,}01$) и 24%, соответственно, указывая на переход активности Мх на иной уровень функционирования. Регресс стимулирующего действия экзогенных субстратов на Мх в состоянии «покоя» был более значительным в системе окисления янтарной кислоты (ЯК) и составил для $КС_{як}$ 40% ($p \leq 0{,}01$), приблизив показатель к интактному уровню. Действие 2,4-ДНФ проявилось уменьшением $КР_{як} < 1{,}0$, что свидетельствовало о торможении активности сукцинатзависимой энергетики. Таким образом, по совокупности показателей, можно сделать вывод, что препарат янтарь-антитокс восстанавливал и повышал активность НАД-зависимого звена Мх, одновременно ограничивая чрезмерную активность сукцинатдегидрогеназной системы окисления, усугубляющую деструктивные процессы на уровне митохондрий.

Морфологические изменения в миокарде на фоне фармакологической защиты от вибрации характеризовались слабой гипертрофией, незначительным отеком, уменьшением диапедезных кровоизлияний, восстановлением структуры артериол, активизацией стромальной реакции и ангиогенеза.

Миокард является высоко уязвимым органом, реагирующим на любое неблагоприятное воздействие. Это связано с его высокой функциональной активностью и большими энергетическими потребностями, восполняемыми преимущественно за счет

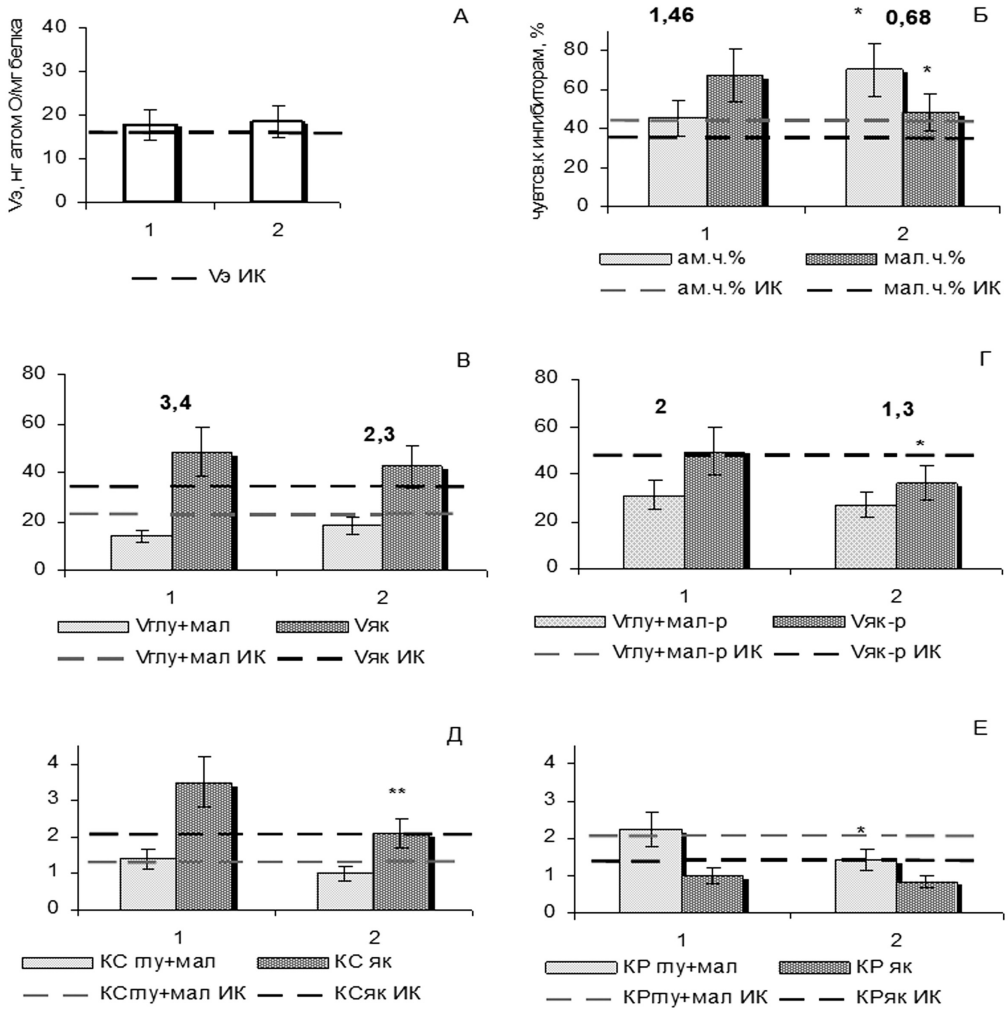


Рис. 1. Влияние янтаря-антитокса на скорость эндогенного дыхания ($V_э$) (А) и соотношение парциальных реакций $V_э$ (Б); окисление НАД- и ФАД-зависимых субстратов в состоянии «покоя» (В) и «активности» (Г); показатели переходных состояний «покоя» (Д) и «активности» (Е) митохондрий кардиомиоцитов кролика при 56 сеансах вибрации. Пунктир – ИК (интактные кролики); 1 – вибрация; 2 – вибрация + янтарь-антитокс. Цифры возле столбиков диаграмм – КПэ (Б); КПп (В) и КПр (Г); звездочки – статистически значимые различия между группами 1 и 2. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$

аэробного метаболизма свободных жирных кислот, глюкозы, молочной кислоты и аминокислот. Бета-окисление жирных кислот протекает в матриксе митохондрий только в аэробных условиях и заканчивается образованием $ФАДН_2$, НАД·Н и ацетил-КоА, который поступает в цикл трикарбоновых кислот и служит основным источником энергии синтеза АТФ по механизму окислительного фосфорилирования. Жирные кислоты, благодаря высокой активности β-оксибутиратоксидазы в условиях нормального функционирования, на 60% покрывают запросы миокарда в субстратах окисления [6, 16].

Остальные эндогенные субстраты (янтарная, яблочная, изолимонная, фумаровая, кетоглутаровая кислоты), аминокислоты, кетоновые тела и пируват окисляются в митохондриях миокарда в гораздо меньших количествах, но их энергетическая роль повышается в условиях стресса различного генеза [6].

Работа сердца в импульсном режиме требует варьирования энергопродукции в широком диапазоне, однако для митохондрий сердца характерна не только более высокая степень активности, по сравнению с другими тканями, требующая высоких скоростей образования макроэргов [6], но и более высокая степень уязвимости [14], обусловленная низкой субстратной обеспеченностью.

Янтарная кислота, реактивируя быстрый метаболический кластер (БМК) [17] и восстанавливая β-окисление жирных кислот в кардиомиоцитах, обладает способностью регулировать процессы энергообеспечения в миокарде [5, 8, 18], улучшает

показатели динамики коллатерального кровотока и внутрижелудочкового давления, повышает сократительную активность миокарда, нормализует гемодинамику в целом и повышает выживаемость животных в эксперименте [7]. В совокупности вышеназванные эффекты обеспечивают кардиопротективное, антиаритмическое и мембраностабилизирующее действие янтарной кислоты [8, 18].

Немаловажное значение имеет способность данного субстарата увеличивать проницаемости клеточных мембран для интермедиатов цикла Кребса и повышать резистентность окислительных систем митохондрий к гипоксии в условиях «загрузки» их субстратами цикла Кребса [9]. При экспериментальной острой гипоксии показаны антигипоксическая и антиоксидантная активность янтарной кислоты [7, 8, 18], что позволяет отнести препараты на основе данного митохондриального субстрата к так называемым субстратным антигипоксантам [5].

Возможно предположить, что выявленный нами биоэнергетический механизм реализации кардиопротективного эффекта препарата янтарь-антитокс связан с восстановлением НАД-зависимого звена ДЦ Мх и регуляторным сдерживанием гиперактивации системы сукцинатдегидрогеназы (СДГ) или быстрого метаболического кластера (БМК), что приводит к снижению потребности кардиомиоцитов в кислороде и повышению эффективности окисления. Ограничение активности СДГ имеет защитное значение, так как предупреждает «разрыхление» дыхательной цепи [9] и реализуется по типу естественного механизма предупреждения чрезмерной активности процесса окислительного фосфорилирования. Подобная точка зрения основывается на том, что торможение СДГ-зависимого окисления в митохондриях сочетается в наших исследованиях с благоприятными морфогистологическими признаками. Таким образом, в условиях взаимодействия стрессирующего и защитного фармакологического факторов формируется новое устойчивое состояние Мх миокарда, позволяющее сохранять резистентность его структуры и функции, и тем самым, возможно, повышать эффективность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей в 2-х томах, Т. 1. М.: Медицина; 1987.
2. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Функциональная активность системы энергопродукции миокарда кролика при воздействии общей вибрации. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009; 95 (1): 19–26.
3. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрационная модель гипоксического типа клеточного метаболизма, оцененная на кардиомиоцитах кролика. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2009; 147 (6): 712–715.
4. Воробьева В.В., Хоробрых В.Г., Шабанов П.Д. Морфологические изменения миокарда кролика на фоне вибрации и фармакологической защиты. Морфол. ведомости. 2011; 1: 27–35.
5. Воробьева В.В., Шабанов П.Д. Вибрация и вибропротекторы. СПб.: Информ-навигатор; 2015.
6. Гацура В.В. Фармакологичекая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс; 1993.
7. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2011; 9 (3): 31–48.
8. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л; 2004.
9. Кондрашова М.Н. Аппаратура и порядок работы при полярографическом измерении дыхания митохондрий. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом. под ред. М.Н. Кондрашовой. М.: Наука; 1973.
10. Леонтьева И.В. Митохондриальные нарушения у детей с кардиомиопатией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1997; 3: 30–35.
11. Лукьянова Л.Д. Анализ действия энерготропной терапии митохондриальных дисфункций при патологиях, включающих в себя гипоксическую компоненту. Патогенез. 2008; 6 (3): 40–41.
12. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А., Чернобаева Г.Н. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009; 10: 388–392.
13. Маевский Е.И., Кондрашова М.Н. Сукцинатная фракция дыхания — наиболее чувствительная характеристика митохондрий при небольших изменениях физиологического состояния. Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности: сб. науч. ст. Пущино; 1978.
14. Масленникова Г.П. Ишемия миокарда у детей и подростков от 0 до 18 лет: автореф. дис... канд. биол. наук. Г.П. Масленникова. Оренбург; 2007.
15. Попеску О. Синдромы в педиатрии. Бухарест; 1977.
16. Фалер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей. М.: БИНОМ-Пресс; 2004.
17. Хазанов В.А. Прошлое, настоящее и будущее биоэнергетической фармакологии. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты: материалы симп. Томск: изд-во Том. ун-та; 2004.
18. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Фармакологические корректоры гипоксии. СПб.: Информ-навигатор; 2010.

19. Bovenzi M. Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome. Kurume Med.J. 1990; 37: 85–94.
20. Campbell K.B. Myocardial contractile depression from high — freguency vibration is not due to increased cross — bridge breakage. Am.J. Physiol. 1998; 274: 1141–1151.
21. Matoba T., Ishitake T. Cardiovascular reflexes durind vibration stress. Kurume Med. Journal 1990; 37: 61–71.
22. Janssen P.M., Schiereck P., Honda H. The effect of applied mechanical vibration on two different phases of rat papillary muscle relaxation. Pflugers Arch. 1997; 434 (6): 795–800.
23. Shishido T. A new method to measure regional myocardial time — varying elastance using minute vibration. Am.J. Physiol. 1998; 274: 1404–1415
24. Saxton J.M. A review of current literature on physiological tests and soft tissue biomarkers applicable to work-related upper limb disorders. Occup. Med. 2000; 50 (2): 121–130.

REFERENCES

1. Belokon N.A., Kuberger M.B. Bolezni serdtsa I sosudov u detei. Rukovodstvo dlya vrachei v 2-kh tomakh [Clinical manual for doctors] T. 1. M.: Meditsina; 1987. (in Russian).
2. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Funktsional'naya aktivnost' sistemy energoproduktsii miokarda krolika pri vozdeistvii obstchei vibratsii [The functional activity of energoproduction system of rabbit myocardium under action of general vibration]. Ros. fiziologicheskii jurnal im. I.M. Sechenova. 2009; 95 (1): 19–26. (in Russian).
3. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Vibratsionnaya model' gipoksicheskogo tipa kletochnogo metabolizma, otsenennaya na kardiomiotsitakh krolika [Vibratory model of hypoxic type of cell metabolism estimated in rabbit cardiomyocytes]. Bul. eksperim. biol. i med. 2009; 147 (6): 712–715. (in Russian).
4. Vorob'eva V.V., Horobrykh V.G., Shabanov P.D. Morfologicheskie izmeneniya miokarda krolika na fone vibratsii i farmakologicheskoi zastchity [Morphological changes of rabbit myocardium on vibrating background]. Morfol. vedomosti. 2011; 1: 27–35. (in Russian).
5. Vorob'eva V.V., Shabanov P.D. Vibratsiya i vibroptektory [Vibration and vibration protection]. SPb.: Informnavigator; 2015. (in Russian).
6. Gatsura V.V. Farmakologicheskaya korrektsiya energeticheskogo obmena ishemizirovannogo miokarda [Pharmacological correction of energy exchange]. M.: Antex; 1993. (in Russian).
7. Zarubina I.V. Sovremennyae predstavleniya o patogeneze gipoksii i ee farmakologicheskoi korrektsii [Modern ideas about hypoxia pathogenesis and its pharmacological correction]. Obzory po klin. farmakologii i lekarstv. terapii. 2011; 9 (3): 31–48. (in Russian).
8. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Molekularnaya farmakologiya antigipoksantov [Molecular pharmacology of antihypoxants]. SPb.: Izd-vo N-L; 2004. (in Russian).
9. Kondrashova M.N. Apparatura i poryadok raboty pri polyarograficheskom izmerenii dychaniya mitokhondrii. Rukovodstvo po izucheniu biologicheskogo okisleniya polyarograficheskim metodom [Facilities and order of work in polarographic measurement of mitochondrial respiration. Manual for study biological oxidation by polarographic measurement]. Pod red. M.N. Kondrashovoi. M.: Nauka; 1973. (in Russian).
10. Leont'eva I.V. Mitokhondrial'nye narusheniya u detei s kardiomiopatiei [Mitochondrial disturbances in children with cardiomyopathy]. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 1997; 3: 30–35. (in Russian).
11. Luk'yanova L.D. Analiz deistviya energotropnoi terapii mitokhondrial'noi disfunktsii pri patologiyakh, vkluchaustchikh v sebya gipoksicheskuyu komponentu [Analysis of action of energotropic therapy of mitochondrial disfunction in pathology including hypoxic traces]. Patogenez. 2008; 6 (3): 40–41. (in Russian).
12. Luk'yanova L.D., Germanova E.L., Tsybina T.A., Chernobaeva G.N. Energotropnoie deistvie suktsinatsoderjastchikh proizvodnykh 3-oksipiridina [Energotropic action of succinate containing derivatives of 3-hydroxypyrydin]. Bul. eksperim. biol. i med. 2009; 10: 388–392. (in Russian).
13. Maevskii E.I., Kondrashova M.N. Suktsinatnaya fraktsiya dykhaniya — naibolee chuvstvitel'naya kharakteristika mitokhondrii pri nebol'shikh izmeneniyakh fiziologicheskogo sostoyaniya. Mitokhondrial'nye protsessy vo vremennoi organizatsii jiznedeyatel'nosti [Succinate fraction of respiration is most sensitive feature of mitochondria in minute changes of physiological condition. Mitochondrial processes in temporal organization of life]: sb. nauch. st. Pustchino; 1978. (in Russian).
14. Maslennikova G.P. Ishemiya miokarda u detei i podrostkov ot 0 do 18 let [Ischemia of myocardium in children and teenager from 0 to 18 years]: aftoref. dis... kand. biol. nauk. G.P. Maslennikova. Orenburg; 2007. (in Russian).
15. Popeklu O. Sindromy v pediatrii [Syndrome in pediatrics]. Bukharest; 1977. (in Russian).
16. Faler D.M., Shilds D. Molekulyarnaya biologiya kletki: Rukovodstvo dlya vrachei [Molecular biology of cell. Clinical manual for clinicians]. M.: BINOM-Press; 2004. (in Russian).
17. Khazanov V.A Proshloe, nastoyastchee i budustchee bioenergeticheskoi farmakologii. Regulyatory energet-

icheskogo obmena. Kliniko-farmakologicheskie aspekty [Past, present and future of bioenergetic pharmacology. Clinical and pharmacological nuances]: materialy simp. Tomsк: izd-vo Tom. un-ta; 2004. (in Russian).
18. Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Tsygan V.N. Farmakologicheskie korrektory gipoksii [Pharmacological correction of hypoxia]. SPb.: Inform-navigator; 2010. (in Russian).
19. Bovenzi M. Autonomic stimulation and cardiovascular reflex activity in the hand-arm vibration syndrome. Kurume Med.J. 1990; 37: 85–94.
20. Campbell K.B. Myocardial contractile depression from high — freguency vibration is not due to increased cross — bridge breakage. Am.J. Physiol. 1998; 274: 1141–1151.
21. Matoba T., Ishitake T. Cardiovascular reflexes durind vibration stress. Kurume Med. Journal, 1990; 37: 61–71.
22. Janssen P.M., Schiereck P., Honda H. The effect of applied mechanical vibration on two different phases of rat papillary muscle relaxation. Pflugers Arch. 1997; 434 (6): 795–800.
23. Shishido T. A new method to measure regional myocardial time — varying elastance using minute vibration. Am.J. Physiol. 1998; 274: 1404–1415.
24. Saxton J.M. A review of current literature on physiological tests and soft tissue biomarkers applicable to work-related upper limb disorders. Occup. Med. 2000; 50 (2): 121–130.

◆ Информация об авторах

Воробьева Виктория Владимировна — д-р мед. наук, и.о. зав. каф. фармакологии, доцент. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: vvvorobeva@mail.ru.

Шабанов Пётр Дмитриевич — д-р биол. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Vorob'eva Viktoriya Vladimirovna — Ph.D., M.D., Dr Med Sci., Head of Department of Pharmacology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
41, Kirochnayaa St., St. Petersburg, 191015, Russia.
E-mail: vvvorobeva@mail.ru.

Shabanov Petr Dmitrievich — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head. Department of pharmacology.
Russian Medicomilitary Academy.
6, Academika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia.
E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology.
St. Petersburg State Pediatric Medical University.
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: psnjsn@rambler.ru.

УДК: ,615.015.6

ГИПОКСЕН В ТЕРАПИИ АСТЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

© В. В. Востриков

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В настоящее время необходимость комплексного подхода к лечению больных с аддиктивной патологией не вызывает никаких возражений. Выбор фармакологических препаратов, используемых для купирования проявлений болезни на различных этапах достаточно широк. Это диктует необходимость оптимизировать лечебные подходы, применять дифференцированные комплексные программы, направленные на использование определенной фармакотерапии у различных групп больных. В последние годы большой интерес вызвали фармакологические средства и методы, улучшающие утилизацию организмом циркулирующего в нем кислорода, уменьшающие потребность в кислороде органов и тканей и тем самым способствующие уменьшению гипоксии и повышению устойчивости организма к кислородной недостаточности. Гипоксен (полидигидрокси-фенилентиосульфонат натрия) с 1996 года разрешен к медицинскому применению. Гипоксен способен как увеличивать эффективность использования кислорода за счет сопрягающего эффекта, обусловленного специфическим взаимодействием с первым комплексом дыхательной цепи митохондрий, так и изменять конформацию порфирина, что приводит к снижению сродства к кислороду. Одновременно происходит модификация ионотранспортных систем эритроцита. В результате связанный гемоглобином кислород легче десорбируется и диффундирует в клетки, а CO_2, напротив, более интенсивно связывается порфириновым комплексом эритроцита. В нашем исследовании проводили двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности гипоксена (0,5 г/сутки, 14 дней) после купирования синдрома отмены алкоголя у 40 больных с алкогольной зависимостью. Выявлено выраженное влияние препарата на эмоционально-мотивационный статус больных. Сделан вывод о высокой эффективности применения гипоксена у данной группы больных в постабстинентном периоде.

Ключевые слова: гипоксен; алкогольная зависимость; постабстинентное состояние; эмоционально-мотивационный статус.

HYPOXENUM IN THERAPY OF ASTHENIC CONDITION OF ALCOHOL ABUSE

© V. V. Vostrikov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. At present the need for a comprehensive approach to the treatment of patients with addictive disorders unchallenged. The choice of pharmacological agents used for the relief of symptoms of the disease at different stages is quite wide. This indicates for the need to optimize the therapeutic approaches to apply differentiated complex programs for using a specific drug therapy in different groups of patients. In recent years the great interest was attracted to pharmacological means and methods for improving utilization by the organism of oxygen circulating in it, reducing the oxygen demand of organs and tissues, thereby contributing to reduction of hypoxia and increase resistance to oxygen deficiency. Hypoxenum was allowed for medical use since 1996 year. Hypoxenum is able to both increase efficiency of oxygen use by mechanism of coupling effect due to a specific interaction with a first set of the respiratory chain of mitochondria and alter the conformation of the porphyrin resulting in decreased affinity for oxygen. Simultaneously the modification of ion transportation system in erythrocyte takes place. As a result the oxygen associated with hemoglobin easily desorbed and diffused into the cells and CO_2, otherwise, more intensively binds porphyrin complex of erythrocytes. In our study we reproduced a double-blind, placebo-controlled, randomized, comparative clinical study of the efficacy hypoxenum (0.5 g/day, 14 days) after the relief of alcohol withdrawal in 40 patients with alcohol abuse. Our study revealed a pronounced effect of the drug on emotional and motivational status of patients. It was concluded that hipoxenum possesses high efficiency in group of patients in the period of postabstinence.

Key words: hypoxenum; alcohol abuse; postabstinence condition; emotional and motivation status.

Развитие зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) значительно влияет на становление личности и ее характерологических особенностей [1], что проявляется формированием своеобразной психопатологии, выражающейся появлением аффективных расстройств (снижение настроения, депрессивные расстройства, тревога, раздражительность) [2, 4, 13] и различных форм и видов астенических состояний [3, 7], снижая устойчивость организма к воздействию экзогенных факторов и являясь почвой для

формирования различных заболеваний, ухудшая при этом качество жизни. В настоящее время необходимость комплексного подхода к лечению больных с аддиктивной патологией не вызывает никаких возражений. Выбор фармакологических препаратов, используемых сегодня для купирования проявлений болезни на различных этапах, достаточно широк. Это диктует необходимость оптимизировать лечебные подходы, применять дифференцированные комплексные программы, направленные на четкое приложение фармакологической модели к различным группам больных. В последние годы большой интерес вызвали фармакологические средства и методы, улучшающие утилизацию организмом циркулирующего в нем кислорода, уменьшающие потребность в кислороде органов и тканей и тем самым уменьшению гипоксии и повышению устойчивости организма к кислородной недостаточности [6, 9].

Гипоксен (полидигидроксифенилентиосульфонат натрия) был синтезирован в середине 70-х годов XX века и с 1996 года разрешен к медицинскому применению. К настоящему времени у гипоксена выявлено два механизма действия. Во-первых, гипоксен способен увеличивать эффективность использования кислорода за счет сопрягающего эффекта, обусловленного специфическим взаимодействием с первым комплексом дыхательной цепи митохондрий. Во-вторых, гипоксен изменяет конформацию порфирина таким образом, что это приводит к снижению сродства к кислороду, при этом происходит одновременная модификация ионтранспортных систем эритроцита. В результате связанный гемоглобином кислород легче десорбируется и диффундирует в клетки, а CO_2, напротив, более интенсивно связывается порфириновым комплексом эритроцита. Результатом этих реакций будет восстановление процессов клеточного дыхания [9].

В конечном итоге гипоксен активирует системы транспорта кислорода от эритроцита в тканевую клетку и обеспечивает непрерывность и интенсивность потока восстановительных эквивалентов с 1-го на 3-й комплекс дыхательной цепи, минуя убихиноновое звено. Иначе говоря, гипоксен восстанавливает процесс генерации макроэргов, нарушенный или прерванный теми или иными патологическими процессами [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для дальнейшего выявления показаний и противопоказаний к назначению синтетических антиоксидантов у пациентов с алкогольной зависимостью мы предприняли исследование классического препарата этой фармакологической группы — гипоксена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования представлял собой открытое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. В исследование включали больных среднего возраста с зависимостью от алкоголя, перенесших синдром отмены алкоголя средней степени тяжести и находящихся в постабстинентном периоде. Исключали из исследования больных с выраженным аллергологическим статусом, психотическими заболеваниями, не связанными с наркологической патологией, и с острым соматическим состоянием. Верификация алкогольной зависимости основывалась на характерной клинической картине, анамнестических сведениях, психологических тестах — тесте мотивации потребления алкоголя [5], методике Холмса и Раге на определение стрессоустойчивости и социальной адаптации [10]. Психологическое состояние больных в динамике оценивали с использованием пакета стандартных психологических тестов: тест Л. И. Вассермана (уровень невротизации), тест Спилбергера (уровень тревожности), шкала депрессии Гамильтона (HDRS), самооценки самочувствия по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), степени выраженности влечения к алкоголю [8, 12].

Первичные критерии эффективности гипоксена верифицировались статистически значимым снижением и/или редукцией аффективных расстройств. Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента для попарно сопряженных вариант [11]. Безопасность изучаемого препарата оценивали по числу неблагоприятных побочных явлений. Гипоксен вводили внутрь, два раза в сутки (утро–день) в дозе 0,25 г, курсом в 14 дней. Частота, дозировка и временные условия введения плацебо (идентичная желатиновая капсула с крахмалом) соблюдались те же, что и в исследуемой группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выборку составили 40 больных в возрасте от 40 до 43 лет (41,2 ± 1,7) с синдромом зависимости от алкоголя, перенесшие синдром отмены алкоголя средней степени тяжести и находящиеся в постабстинентном периоде. Рандомизацию больных проводили методом случайной выборки из контингента с субклиническим/клиническим уровнем тревоги и/или депрессии, выделяя две группы:

- Группа, получающая препарат гипоксен (далее гипоксен-группа, 20 чел.).
- Группа плацебо-терапии к гипоксену (далее плацебо-группа, 20 чел.).

При обследовании на основании наркологического анамнеза и психологического обследования

на мотивацию потребления алкоголя (тест МПА), составляющий у всей общей группы больных 76,3±3,7 балла, что соответствует сформированной алкогольной зависимости, устанавливали диагноз и стадию заболевания. Для данного контингента больных, участвующих в исследовании, в большей степени были характерны личностные, персонально значимые мотивы злоупотребления алкоголем (29,6±0,9 балла в общей группе) и имеющие достоверно более выраженное значение в плацебо-группе (33,3±2,0 балла, против 26,5±2,5 балла в группе, получающей гипоксен, p<0,05). Патологические мотивы злоупотребления алкоголем (20,2±1,5 балла) в общей группе были представлены достаточно выраженными похмельем (7-я шкала, 8,8±0,6 балла) и аддикцией (8-я шкала, 6,4±0,6 балла). При этом по шкале самоповреждения (9-я шкала) количество баллов составляет 4,6±0,5 балла, что говорит о протестной реакции в отношении окружающей обстановки и/или ситуации и характеризует уровень социальной дезадаптации, коррелирующий с данными теста Холмса и Раге.

Анализ уровня социальной адаптации и степени сопротивляемости стрессу (тест Холмса и Раге) показал, что в 67,5% случаев больные с зависимостью от алкоголя имели низкий уровень социальной адаптации и сопротивляемости стрессу, что говорит о высокой, до 90%, вероятности возникновения какого-либо заболевания. И только 17,5% больных (7 чел.) были социально компенсированы в той или иной степени или имели пороговую степень сопротивляемости стрессу (6 чел., 15%). По выделенным группам низкая степень социальной адаптации и сопротивляемости стрессу превалировала в группе, получающей гипоксен (75 против 60% в плацебо-группе), наибольшее количество стрессоустойчивых и социально адаптированных больных отмечалось в плацебо-группе (7 чел., 35%), в группе, получающей гипоксен, социально адаптированных больных не отмечено.

Анамнестические данные показали, что больные, получающие гипоксен, несколько реже переносили в анамнезе ЧМТ (67 против 72% в плацебо-группе), чаще — психотические состояния (33 против 22% в плацебо-группе) в период СОА, но в меньшей степени — гепатит (17 против 22% в плацебо-группе), не имели в анамнезе судорожных состояний в абстиненции. При этом больные, получавшие гипоксен, имели достоверно более длительный период формирования заболевания (16,0±2,6 лет, в плацебо-группе — 8,9±1,5 лет, p<0,05), менее длительные запойные состояния (16,6±5,1 дн., в плацебо-группе — 35,2±11,2 дн.) и более длительны светлые промежутки между ними (32,7±7,6 дн., в плацебо-группе — 18,6±6,6 дн), больные этой группы в меньшей степени употребляли суррогаты (83 против 94% в плацебо-группе).

При психологическом обследовании больных показано, что уровень невротизации (тест Л. И. Вассермана) в начале исследования находился на среднем уровне (22,9±1,3 балла). В обеих группах показатель имел общую достоверную динамику снижения к 7-у дню (в группе гипоксен 16,8±2,4 балла и 16,4±1,8 балла, в группе плацебо, p<0,05) и к концу исследования (в группе гипоксен 13,3±1,4 балла, p<0,001 и 13,7±1,8 балла в группе плацебо, p<0,01), несколько более выраженную в группе больных, получающих гипоксен.

Показатель ситуативной тревожности (тест Спилбергера) имел в начале исследования в обеих группах средний уровень (45,2±1,6 балла), достоверно снижающийся в группе, получающей гипоксен, на 16% к 7-му дню (43,2±2,6 балла, p<0,05) и на 21% к концу исследования (40,6±2,6 балла, p<0,01). Тогда как в плацебо-группе показатель возрастал на 16% (47,3±2,6 балла) к 7-му дню и на 11% к концу исследования (45,4±3,3 балла). Уровень личностной тревожности у получающих гипоксен достоверно снижался на 17% (45,1±2,5 балла, p<0,05) и оставался в пределах этого значения к концу исследования (44,7±2,5 балла, p<0,01). В то время как в группе плацебо-терапии отмечалось менее выраженное снижение показателя — на 6% к 7-му дню (46,9±1,4 балла) и на 13% (43,8±1,6 балла, p<0,01) к концу исследования.

Динамика изменения уровня настроения (тест Гамильтона), имеющего в начале исследования уровень малого депрессивного эпизода (15,0±0,5 балла), в период исследования в обеих группах имела достоверный равнозначный характер снижения к 7-му дню (в группе гипоксен 8,0±0,8 балла, 9,1±0,7 балла в группе плацебо, p<0,001). К концу исследования снижение показателя было незначительно более выражено (на 58%) в плацебо-группе (6,6±0,8 баллов, p<0,01), чем в гипоксен-группе (6,8±0,7 балла), где снижение показателя составило 51%.

Оценка изменений показателей теста САН (самочувствие, активность, настроение) выявила схожую динамику их повышения (табл. 1), при этом уровень самочувствия в группе больных, получающих гипоксен, к концу исследования значительно, в 2,1 раза, превышал данный показатель в плацебо-группе; уровень активности к концу исследования несколько превалировал в группе больных, получающих гипоксен; уровень настроения в группе больных, получающих гипоксен, повышался в ходе лечения в 3 раза быстрее и к концу исследования значимо превышал таковое в плацебо-группе в 4 раза.

Таблица 1

Тест САН (шкала самочувствия, активности, настроения)

Группа	День исследования					
	Д0	n	Д7	n	Д14	n
Самочувствие						
Общая	50,0±2,4	40	–		–	
Гипоксен	49,2±5,0	20	52,6±2,4 (+7%)	18	58,3±1,3 (+19%)	17
Плацебо	50,6±2,8	20	53,3±2,5 (+5%)	18	55,1±1,8 (+9%)	17
Активность						
Общая	40,0±1,8	40	–		–	
Гипоксен	41,6±2,8	20	48,4±2,9 (+16%)	18	55,8±2,3*** (+34%)	17
Плацебо	39,0±3,3	20	49,5±3,2* (+27%)	18	51,5±3,2* (+32%)	17
Настроение						
Общая	49,3±2,7	40	–		–	
Гипоксен	45,9±5,2	20	51,4±3,1 (+12%)	18	56,8±3,2 (+24%)	17
Плацебо	51,6±3,6	20	53,4±2,9 (+4%)	18	54,5±2,8 (+6%)	17

10–39 баллов — самочувствие и настроение неудовлетворительные, активность резко снижена; 40–49 баллов — самочувствие удовлетворительное, настроение и активность на среднем уровне; 50–70 баллов — самочувствие и настроение хорошие, активность высокая; * — внутригрупповая достоверность (* — $p<0,05$, *** — $p<0,001$)

Уровень влечения к алкоголю в начале исследования находился на среднем уровне (17,8±1,5 балла) и значимо не различался по выделенным группам. К 7-му дню исследования показатель претерпевал равнозначную динамику снижения в обеих группах (в группе гипоксен 12,7±1,3 балла, 14,2±1,2 балла в группе плацебо), несколько более выраженную у получающих гипоксен. К концу исследования влечение к алкоголю было достоверно и наименее выражено у получающих гипоксен (10,0±1,1 балла, $p<0,01$), имея динамику снижения на 41%, а в плацебо-группе (14,1±1,6 балла) данный показатель был недостоверен и снижался только на 23%.

В период клинического изучения эффективности и переносимости препарата гипоксен у больных с зависимостью от алкоголя в постабстинентном состоянии каких-либо побочных действий при приеме препарата не отмечено. Регистрируемые в 42% (8 чел.) случаев появление бодрости и активности после приема препарата через 1,5–2 часа и длящиеся в течение 4–5 часов объясняются в большей мере индивидуальной чувствительностью больных, выраженностью заболевания и/или характером запойного состояния. Отмеченные выше изменения не требовали какого-либо фармакологического вмешательства, и больные достаточно спокойно их переносили, оценивая их, как положительные.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование показало положительное и эффективное действие гипоксена на динамику изменения психологических показателей у больных с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном периоде. При этом отмечены значимое снижение уровня ситуативной и личностной тревожности, выраженное, в 2–4 раза, повышение уровней самочувствия и настроения, до 41%, существенное снижение влечения к алкоголю.
2. Снижение выраженности астении, депрессивного эпизода, тревожности и влечения к алкоголю, значительное улучшение самочувствия и повышение активности позволяют предполагать в дальнейшем положительную динамику этих показателей, что может способствовать формированию у больных стойких положительных эмоций.
3. Учитывая полученные результаты, высокую степень переносимости и безопасности препарата, достаточно быстрое наступление тимолептического и анксиолитического эффектов, гипоксен может иметь хорошую перспективу применения в наркологии как компонент комплексной терапевтической программы постабстинентного состояния при синдроме зависимости от алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Терапия астенических состояний. Фармацевтический вестник. 2003; 11: 12–13.
2. Александров А.А. Феномен «невротической тревоги»: психогенез и терапия. IV клинические павловские чтения. Сборник работ. Выпуск четвертый. «Тревога». Под общей ред. А.В. Курпатова. СПб.: Человек. 2002.
3. Варфоломеева Ю.Е. Тревожные расстройства в структуре алкогольного абстинентного синдрома. XIII съезд психиатров России. М.: Рос. общество психиатров; 2000.

4. Аведисова А. С. Депрессия и тревога. М.: Servier. 2003.
5. Завьялов В.Ю. Мотивации потребления алкоголя. М.: 1988.
6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб.: Изд-во Н-Л. 2004.
7. Козлов А.А., Рохлина М.Л. Зависимость формирования наркоманической личности от предиспонирующих факторов. Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2001; 5: 16–20.
8. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В. Феноменология патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии: связь с рецидивом заболевания. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2003; 10 (2): 30–33.
9. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов. ФАРМиндекс-Практик. 2003; 5: 85–111.
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты): Уч. пособие. Самара: БАХРАХ, 1998.
11. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М.: 1964.
12. Bohn M.J., Krahn D.D., Staehler B.A. Development and initial validation of a measure of drinking urges in a abstinent alcoholics. Alc. Clin. Exp. Res. 1995; 19 (3): 600–606.
13. Ferreri M., Lavergne F., Berlin L., Payan L., Puech A.J. Benefits from mianserin augmentation of ftuoxetine in patients with major depression non-responders to ftuoxetine alone. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 103: 66–72.

REFERENCES

1. Avedisova A.S. Terapiya astenicheskikh sostoyaniy [The therapy of asthenic condition]. Farmacevticheskiy vestnik. 2003; 11: 12–1. (in Russian).
2. Alexandrov A.A. Fenomen «nevroticheskoy trevogi»: psikhogenez i terapiya IV klinicheskie pavlovskie chteniya [The phenomenon of «neurotic anxiety»: the psychogenesis and therapy]. Sbornik rabot. Vipusk chetverty. «Trevoga». Pod obschey red. A.V. Kurpatova. SPb.: Chelovek. 2002. (in Russian).
3. Varfolomeeva U.E. Trevojniye rasstroystva v structure alkogol'nogo abstinentnogo sindroma [Anxiety disorders in the structure of alcohol withdrawal syndrome]. XIII s'ezd psikhiatrov Rossii. M.: Ros. ob-vo psikhiatrov. 2000. (in Russian).
4. Avedisova A. S. Depressiya i trevoga [Depression and anxiety]. M.: Servier. 2003. (in Russian).
5. Zavyalov V.U. Motivaciya potrebleniya alkogola [Motivation of alcohol consumption]. M.: 1988. (in Russian).
6. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Molekularnaya farmakologiya antigipoksantov [Molecular pharmacology of antihypoxants]. SPb.: Izd-vo N-L. 2004. (in Russian).
7. Kozlov A.A., Rokhlina M.L. Zavisimost formirovaniya narkomanicheskoy lichnosti ot predisponiruuschikh faktorov [The dependence of formation of drug-personality factors from predispersed]. Jurnal Nevrol. i psikhiatr. im. S.S. Korsakova. 2001; 5: 16–20. (in Russian).
8. Krupickiy E.M., Rudenko A.A., Tsoy M.V. Fenomenologiya patologicheskogo vlecheniya k alkogolu u bol'nikh alkogolizmom v remissii: svaz' s recidivom zabolevaniya [Phenomenology of pathological attraction to alcohol in patients with alcoholism in remission: relation to relapse of disease]. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2003; 10 (2): 30–33. (in Russian).
9. Okovitiy S.V. Klinicheskaya farmakologiya antioksidantov [Clinical pharmacology of antioxidants]. FARMindeks-Praktik. 2003; 5: 85–111. (in Russian).
10. Raygorodskiy D.Ya. Prakticheskaya psikhodiagnostika (metodiki i testi) [Practical psychodiagnostics (methods and tests)]: Uch. Posobie. Samara: BAKHRAKH, 1998. (in Russian).
11. Urbash V.U. Matematicheskaya statistika dla biologov i medikov [Mathematical statistics for biologists and physicians]. M.: 1964. (in Russian).
12. Bohn M.J., Krahn D.D., Staehler B.A. Development and initial validation of a measure of drinking urges in a abstinent alcoholics. Alc. Clin. Exp. Res. 1995; 19 (3): 600–606.
13. Ferreri M., Lavergne F., Berlin L., Payan L., Puech A.J. Benefits from mianserin augmentation of ftuoxetine in patients with major depression non-responders to ftuoxetine alone. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 103: 66–72.

◆ Информация об авторе

Востриков Виктор Васильевич — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: viktorsvarog1957@yandex.ru

Vostrikov Viktor Vasil'evich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: viktorsvarog1957@yandex.ru

УДК: 616.62-003.7: 577.175.62:616-092.9

РОЛЬ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА В РАЗВИТИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ НА ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРЫСИНОЙ МОДЕЛИ

© Н. С. Тагиров[1], А. П. Трашков[2], Л. Д. Балашов[2], Н. А. Балашов[2]

[1] Санкт-Петербургская городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы;
[2] ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Несмотря на широкую распространенность мочекаменной болезни, до сих пор нет цельной концепции, учитывающей все причинные факторы и условия возникновения этого заболевания и механизмы его развития. Базируясь на клинических наблюдениях, можно предполагать, что андрогенный дефицит может ускорять развитие камнеобразования в почках, однако убедительных доказательств роли андрогенного дефицита в патогенезе мочекаменной болезни нет. Доказать роль андрогенного дефицита в камнеобразовании в почках можно при помощи простой экспериментальной модели. В настоящем исследовании с использованием «этиленгликолевой» модели мочекаменной болезни на 60 крысах-самцах оценивали роль андрогенного дефицита в развитии уролитиаза. Моделирование мочекаменной болезни производили путем добавления в питьевую воду на протяжении всего эксперимента 1%-го раствора этиленгликоля. Андрогенный дефицит воспроизводили кастрацией животных. Использование этиленгликолевой модели приводило через 3–4 недели к развитию значительных нарушений со стороны органов мочевыделительной системы, в том числе образованию микроконкрементов в почках. Оказалось, что выраженность развившихся под влиянием этиленгликоля изменений органов мочевыделения и метаболических сдвигов была максимальной на фоне андрогенного дефицита. Несмотря на схожесть морфологических признаков мочекаменной болезни в обеих экспериментальных группах, было показано, что в целом андрогенный дефицит ускорял и утяжелял развитие заболевания. В частности, микроконкременты у сосочка почки кастрированных крыс образовывались немного раньше и были многочисленнее и крупнее, чем у животных, находившихся на этиленгликолевом вспаивании, но без кастрации.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; тестостерон; экспериментальна модель уролитиаза; андрогенный дефицит; крысы.

THE ROLE OF ANDROGENOUS DEFICIENCY IN THE DEVELOPMENT OF UROLITIASIS IN EXPERIMENTAL ETHYLENGLYCOL RAT MODEL

© N. S. Tagirov[1], A. P. Trashkov[2], L. D. Balashov[2], N. A. Balashov[2]

[1] Saint Petersburg City Hospital of St. Elisabeth, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. In spite of high incidence of urolitiasis there is still no integral concept explaining all its causing factors and conditions as well as mechanisms of its development. Judging by the clinical observations one may suppose the androgenous deficiency might boost the formation of stones in the kidneys however there are no decisive proofs of androgenous deficiency role in concrement formation in kidney. These proofs may be yielded by means of a crude experimental model. 60 albino male rats were studied in “ethylenglycol” rat model reproducing urolithiasis for the assessment of androgenous deficiency effect on the development of this disease. “Ethyleneglycol” model of urolithiasis consisted of adding 1 % ethylene glycol solution to drinking water for 4 weeks. Androgenous deficiency was reproduced by castration. The experimental model has successfully produced urolithiasis with considerable disturbances in the structure and function of kidneys including microconcrement formation. Androgenous deficiency (castration) was shown to considerably boost the development of urolitiasis caused by ethylene glycol. In spite of similar morphological signs of urolitiasis in both experimental groups the androgenous deficiency caused by castration has been demonstrated to speed up and worsen the development of the disease. The microconcrements by the papilla of kidney in castrated rats with androgenous deficiency formed earlier and were multitudinous and larger in size than in experimental animals receiving 1 % ethylene glycol solution to drinking water for 4 weeks but without castration.

Key words: urolithiasis; testosterone; rat urolithiasis experimental model; androgenous deficiency.

Исследования, посвященные детальному выяснению этиологии и патогенеза мочекаменной болезни, чрезвычайно актуальны в связи с неуклонным ростом частоты этого заболевания, составляющей ежегодно 0,5–5,3 % [5, 6]. У 72 % больных эта патология развивается в возрасте 30–60 лет, преимущественно у мужчин [1]. До сих пор нет цельной концепции, учитывающей все причинные факторы и условия

возникновения уролитиаза и механизмы его развития. Высок в настоящее время интерес к исследованию возможных эндогенных причин уролитиаза, в частности метаболического синдрома. Рядом отечественных и зарубежных ученых предложено отнести метаболический синдром не только к факторам риска мочекислой формы заболевания, но даже считать мочекаменную болезнь новым его компонентом [5]. Имеется также много данных о роли стероидных гормонов в патогенезе мочекаменной болезни. Есть основания предполагать, что андрогенный дефицит может ускорять ее развитие [3]. Тем не менее убедительных доказательств роли андрогенного дефицита в патогенезе мочекаменной болезни в настоящее время нет. Данные ряда клинических исследований позволяют предполагать, что на фоне дефицита мужских половых гормонов уролитиаз прогрессирует гораздо быстрей и активней, однако гораздо более убедительные доказательства можно получить, используя экспериментальную модель мочекаменной болезни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние андрогенного дефицита (кастрации) на течение мочекаменной болезни у крыс на экспериментальной модели мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 самцов белых крыс Wistar, массой тела на момент включения в эксперимент 220–240 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Подопытные крысы после поступления из питомника проходили 14-дневный период карантина в карантинном блоке вивария с целью исключения из эксперимента животных с соматической и/или инфекционной патологией. Исследование выполнено в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708 н), ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 2 декабря 2009 г. № 544-ст) и локальными актами СПбГПМУ, регламентирующими проведение научно-исследовательских работ с использованием лабораторных животных. Этические принципы обращения с животными соблюдались в соответствии с «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123».

В исследовании использовали наиболее широкоупотребимую этиленгликолевую модель мочекаменной болезни (добавление в питьевую воду на протяжении 37 суток 1%-го раствора этиленгликоля [2]), индуцирующего развитие экспериментального оксалатного нефролитиаза. Этиленгликоль в организме медленно окисляется с образованием щавелевой кислоты, которая затем выводится почками. Данная модель является общепринятой и наиболее адекватно воспроизводит нефролитиаз человека. Андрогенный дефицит воспроизводили удалением половых желез (кастрацией) в условиях общего обезболивания (инъекционный золетиловый наркоз) за 5 суток перед включением животных в исследование и началом вспаивания этиленгликолем.

Рандомизацию животных осуществляли методом случайных чисел. Было сформировано 3 экспериментальные группы:

1. «*Контроль*» (n=12) — здоровые интактные крысы, у которых производили оценку изучаемых показателей для расчета фоновых референсных значений («нормальные показатели»).
2. «*Этиленгликолевый нефролитиаз*» (n=24) — крысы, у которых моделировали развитие мочекаменной болезни путем отравления этиленгликолем.
3. «*Этиленгликолевый нефролитиаз + андрогенный дефицит*» (n=24) — кастрированные крысы, у которых моделировали развитие мочекаменной болезни путем отравления этиленгликолем.

Оценку тяжести патологического процесса производили на 28-е и 37-е сутки эксперимента. Перед выведением из эксперимента всех животных взвешивали, в указанных контрольных точках помещали в метаболические клетки, осуществляли сбор мочи за 12 часов, после чего производили взятие крови и тканей почек. Взятие крови производили путем транскутанной пункции сердца крысы в вакуумные системы Monovette (Германия) в объеме 6 мл. После процедуры взятия крови животные подвергались эвтаназии и аутопсии. Все манипуляции с животными производили в условиях общего обезболивания.

Обработку крови осуществляли сразу после ее взятия [4]. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы производили центрифугирование крови с ускорением 240 g в течение 7 минут и последующим перенесением плазмы в другую пластиковую пробирку. Обедненную тромбоцитами плазму получали из обогащенной путем центрифугирования с ускорением 1200 g в течение 15 минут и последующим перенесением плазмы в другую пластиковую пробирку.

Исследование мочи и крови осуществляли *extempore*. Оценивали суточный диурез, относительную плотность мочи, эритроциты в моче, концентрацию белка, глюкозы в крови и моче, содержание креатинина и мочевины в крови.

Таблица 1

Влияние андрогенного дефицита (кастрации) на динамику биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние почек крыс-самцов с мочекаменной болезнью (этиленгликолевая модель)

Исследуемые параметры	Сутки	n	Обследуемые группы		
			Контроль	Этилен-гликолевый нефролитиаз	Этиленгликолевый нефролитиаз+андрогенный дефицит
Общий белок, *г/л, кровь*	28	12	65,9±2,15	37,1±3,85[1]	40,0±2,86[1]
	37	12		42,8±2,24[1]	39,5±3,03[1]
Общий белок, *г/л, моча*	28	12	1,9±0,11	16.9±2,38[1]	17,5±4,10[1]
	37	12		17,0±4,15[1]	18,0±4,07[1]
Глюкоза, *ммоль/л, кровь*	28	12	6,8±0,33	11,5±1,10[1]	16,9±2,03[1, 2]
	37	12		17,0±2,14[1]	22,4±1,80[1, 2]
Глюкоза, *ммоль/л, моча*	28	12	1,2±0,07	6,0±0,18[1]	7,9±1.10[1, 2]
	37	12		7,3±1,01[1]	7,8±1,31[1]
Креатинин, *мкмоль/л, кровь*	28	12	64,0±5,10	104,6±21,34[1]	131,0±16,02[1]
	37	12		140,2±15,80[1]	166,1±16,20[1]
Мочевина, *ммоль/л, кровь*	28	12	6,2±0,95	9,3±1,07[1]	12,0±2,30[1]
	37	12		11,1±1,24[1]	15,2±103[1, 2]
Диурез, *мл/100 г*	28	12	2,9±0,4	2,0±0,2[1]	2,2±0,3
	37	12		1,5±0,2[1]	1,9±0,4[1]
Плотность мочи, *ед*	28	12	1,027±0,010	0,933±0,082	0,944±0,090
	37	12		0,997±0,030	0,989±0,060
Эритроциты в моче, *ед/п. з.*	28	12	0–1	4–9[1]	5–7[1]
	37	12		11–19[1]	13–17[1]

n — объем выборки, [1] — отличия от контрольных значений достоверны ($p<0,05$), [2] — отличия от значений группы «этиленгликолевый нефролитиаз» достоверны ($p<0,05$)

Фиксацию фрагментов почек крыс и их гистологическую обработку производили общепринятыми методами после взятия материала на 37-е сутки исследования. Окраску обзорных препаратов производили гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование производили светооптическим методом. Выявление кальциево-оксалатных микроконкрементов осуществляли методом Косса.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета программ SPSSforWindows. Данные приведены в виде M±SE (средняя арифметическая ± ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных производилась путем расчета критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и U-критерия Манна–Уитни (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Сравнение средних данных зависимых выборок осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. Достоверным уровнем отличий принимали вероятность не менее 95% ($p<0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование мочекаменной болезни путем добавления этиленгликоля в питьевую воду приводило к развитию значительных нарушений со стороны органов мочевыделительной системы (табл. 1).

Поражение почек у крыс, усиленное андрогенным дефицитом, сопровождалось существенными изменениями массы тела животных. В группе крыс с этиленгликолевой нефропатией средняя масса тела на 28-е сутки исследования существенно снизилась до 189,5±12,5 г, что было статистически значимо на 49 г ниже, чем в контрольной группе (238,5±9,5 г, $p<0,001$). К 37-м суткам эксперимента уменьшение массы тела подопытных животных было менее выраженным и составило в среднем 4,5 г (185,0±9,5 г). Андрогенный дефицит не оказал значительного влияния на динамику массы тела подопытных животных. Во всех контрольных точках исследования масса животных обследуемой группы статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя у некастрированных крыс ($p>0,05$).

Снижение общей массы тела подопытных крыс при интоксикации этиленгликолем сопровождалось незначительным увеличением относительной массы почек, которая составляла 9,8±1,9 мг/100 г массы тела (28-е сутки) и 9,9±2,3 мг/100 г массы тела (37-е сутки), что превышало аналогичный показа-

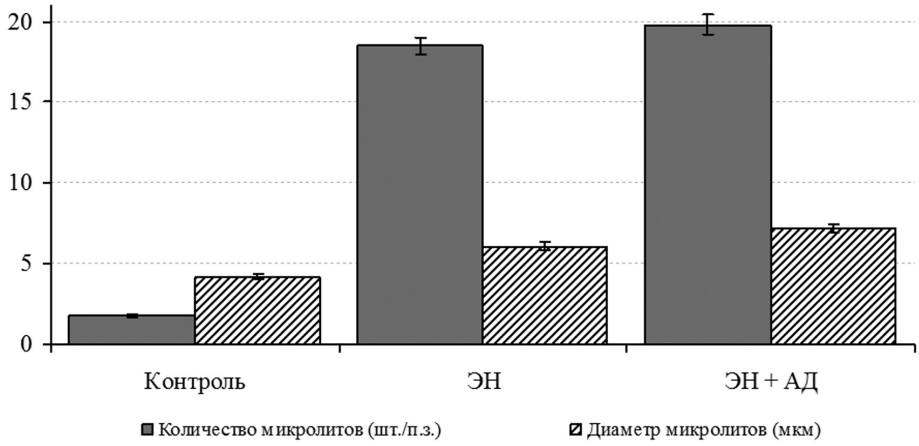


Рис. 1. Влияние андрогенного дефицита (АД) на количество и средний размер почечных микроконкрементов у крыс с мочекаменной болезнью (ЭН — этиленгликолевый нефролитиаз)

тель в контрольной группе (8,2 ± 1,1 мг/100 г массы тела животного). Значительной динамики исследуемого показателя на фоне андрогенного дефицита не установлено.

Обоснованность выбора моделей мочекаменной болезни наиболее ярко подтверждается при анализе основных биохимических параметров крови и мочи подопытных животных. Результаты представлены в таблице 1. Интоксикация этиленгликолем приводила к прогрессирующему уменьшению суточного объема мочи, достоверно отличающемуся от нормальных показателей на всем протяжении эксперимента, значительной гематурии, протеинурии и глюкозурии. На фоне недостатка половых гормонов наблюдали более тяжелое течение мочекаменной болезни, что выражалось в развитии гипергликемического и глюкозурического синдромов, нарушении азотистого обмена достоверно более высоких степеней тяжести, чем у некастрированных крыс.

Развитие мочекаменной болезни приводило к характерным для нефролитиаза морфологическим изменениям почек подопытных животных. При макроскопическом исследовании существенных различий в строении органов между кастрированными крысами и крысами с нормальным уровнем половых гормонов не установлено. Почки у животных обеих экспериментальных групп увеличены в размерах. Ткани почек отечны, мозговое вещество гиперемировано, в корковом слое отмечалось чередование участков гиперемии и ишемии. Гистологический анализ показал наличие нарушений микроциркуляции, выражающихся в гиперемии мозгового и прилегающих областей коркового слоев. Вены и венулы увеличены в размерах, количество капилляров увеличено. Периваскулярная область умеренно инфильтрирована лейкоцитами. Канальцевый аппарат нефронов существенно не изменен, просвет канальцев местами расширен. Гистохимически в мозговом веществе почек выявляются многочисленные кальциевые микроконкременты (рис. 1).

Несмотря на схожесть морфологических признаков мочекаменной болезни в обеих экспериментальных группах, было показано, что в целом андрогенный дефицит ускорял и утяжелял развитие заболевания. В частности, микроконкременты у сосочка почки кастрированных крыс образовывались немного раньше и были многочисленнее и крупнее, чем у животных, находившихся на этиленгликолевом вспаивании, но без кастрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспроизведена модель мочекаменной болезни у лабораторных крыс: поражение почек достигнуто путем добавления в питьевую воду этиленгликоля (1%-й раствор). Модель характеризовалась развитием олигоурии, нарушениями азотистого и углеводного обменов, изменениями гистоархитектоники почек и отложением в паренхиме органа кальциевых микроконкрементов. Моделирование мочекаменной болезни на фоне андрогенного дефицита приводило к усугублению тяжести течения и ускорению развития патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 4: 183–186.
2. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. и др. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. Нефрология. 2009; 13 (4): 37–50.
3. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А.

Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4: 30–33.
4. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. 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: 148–153.
5. Indridason O.S., Birgisson S., Edvardsson V.O. et al., Scand.J. Urol. Nephrol. 2009; 40 (3), 215–220.
6. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G., Rev. Urol. 2010; 12 (2–3), 86–96.

REFERENCES

1. Vasil'ev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaza [Transcutaneous nephrolitotripsy in treatment of corral-like nephrolitiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2009; 4: 183–6. (in Russian).
2. Zharikov A.Yu., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. i dr. Mekhanizm formirovaniya kristallov pri oksalatnom nefrolitiaze [Crystal-forming mechanism in case of oxalate nephrolitiasis]. Nefrologiya. 2009; 13 (4): 37–50. (in Russian).
3. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'ev A.G., Likhtshangof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni [Using transcutaneous nephrolitotripsy and contact uretherolitotripsy in complex treatment of nephrolitiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2012; 4: 30–3. (in Russian).
4. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Dement'eva E.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitii eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa [Comparative description of hemostasis plasma component in rats developing various histologic type experimental tumors]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2011; 1: 148–153. (in Russian).
5. Indridason O.S., Birgisson S., Edvardsson V.O. et al., Scand.J. Urol. Nephrol. 2009; 40 (3): 215–220.
6. Romero V., Akpinar H., Assimos D.G., Rev. Urol. 2010; 12 (2–3): 86–96.

◆ Информация об авторах

Тагиров Наир Сабирович — канд. мед. наук, врач, урологическое отделение. Санкт-Петербургская городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы. 195257, Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Tagirov Nair Sabirovich — MD, PhD, doctor. Urologic Department. St. Petersburg City Hospital of St. Elisabeth. 14, Vavilovih St., St. Petersburg, 195257, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru.

Трашков Александр Петрович — канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Trashkov Alexander Petrovich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Pathophysiology and Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Балашов Лев Дмитриевич — канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: levbalashov@mail.ru.

Balashov Lev Dmitrievich — MD, PhD, Associate Professor. Department of Pathophysiology and Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: levbalashov@mail.ru.

Балашов Никита Алексеевич — студент 6 курса, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: levbalashov@mail.ru.

Balashov Nikita Alexeevich — six year student. Department of Pathophysiology and Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: levbalashov@mail.ru.

УДК: 616.34-053.2:616-056.7

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

© Н. К. Залетова, А. Б. Чухловин, А. Т. Третьяк, Л. П. Востокова, Е. А. Корниенко

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Статья касается анализа генных факторов, определяющих эффективность стероидной терапии хронических неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей, в частности — болезни Крона и неспецифического язвенного колита, частота которых составляет 5–15 на 100 000 детей и подростков. В острой фазе процесса терапия этих заболеваний основана на применении салицилатов и глюкокортикостероидов (ГКС), регулирующих систему цитокинов и функции иммунных клеток. Применение ГКС в высоких дозах оказывает выраженные иммуносупрессивные эффекты, которые реализуются через специфические рецепторы ГКС в клетках-мишенях. Количество и функциональность рецепторов глюкокортикоидов (РГК) важны для клинического ответа на лечение ГКС. Целью данного обзора был анализ основных генетических влияний на функции РГК. Здесь обсуждаются эффекты генных вариантов N363S, ER22/23EK, и NR3C1 — наиболее известных функциональных генных полиморфизмов ГКР. Эти полиморфизмы часто ассоциированы с измененной экспрессией генов РГК в конкретных случаях ВЗК. Кроме того, ряд других генных вариантов способен опосредованно модулировать экспрессию генов РГК. Таким образом, регуляторные воздействия отдельных генных вариантов на рецепторы ГКС могут не коррелировать с клиническими эффектами препарата. Поэтому мы предлагаем непосредственный способ оценки генной активности, т. е. количественный анализ генной транскрипции, по содержанию специфических мРНК в клетках пациента до начала и в период терапии ГКС, что позволяет в дальнейшем использовать этот параметр для оценки и прогнозирования выраженности индивидуального ответа на терапию ГКС у больных с ВЗК.

Ключевые слова: болезнь Крона; неспецифический язвенный колит; глюкокортикостероиды; терапия; рецепторы гормонов; полиморфизм; транскрипция генов.

GENETIC FACTORS MODIFYING RESPONSE TO GLUCOCORTICOID TREATMENT IN CHRONIC PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

© N. K. Zaletova, A. B. Chukhlovin, A. T. Tretjak, L. P. Vostokova, E. A. Kornienko

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The article concerns genetic factors that determine efficiency of steroid treatment for chronic inflammatory bowel diseases (IBD) in children, focused, mostly, on Crohn disease and nonspecific ulcerative colitis. Their incidence comprises 5 to 15 per 100 000 children and adolescents. In acute phase, therapy of these diseases is based on salicylates and glucocorticoids which regulate cytokine network and immune cell functions. Application of high-dose glucocorticoids (GCs) exerts a sufficient immunosuppressive action. These effects are performed via specific GC receptors in the target cell populations. Hence, numbers and functionality of GC receptors are important for clinical response to GC treatment. The aim of this review is discern major genetic effects upon functioning of glucocorticoid receptors. Here we discuss effects of N363S, ER22/23EK, and NR3C1 variants, the most known GC functional gene polymorphisms. These gene variants are often associated with altered GC gene expression in individual cases of IBD. Moreover, some other gene variants are able to modulate the GC receptor expression, thus making it difficult to assess genetic predisposition to altered clinical response to glucocorticoids. Hence, the regulatory effects of single gene variants upon GC receptors may not show direct correlations with clinical effects of the drug. Therefore, we propose an immediate way to assess the gene activity, i. e., quantitative analysis of the gene transcription (mRNA detection) in the patients' cells before and during

glucocorticoid therapy, presuming further application of this parameter as a predictive marker for evaluation of optimal therapeutic response in the individual IBD patients.

Key words: Crohn's disease; nonspecific ulcerative colitis; glucocorticoids; treatment; hormone receptors; polymorphism; gene transcription.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит — становятся все более тревожной проблемой современной педиатрии, поскольку в последние годы отмечается неуклонный рост их частоты, особенно в западных странах [1]. Заболеваемость ими составляет примерно 5–15 на 100 000 детей и подростков, в Санкт-Петербурге она возросла в 10 раз за последние 10 лет. Определенная роль в возникновении ВЗК принадлежит изменению кишечной микробиоты и патологии локального иммунного ответа на микробные антигены [2]. Кроме того, риск развития ВЗК может зависеть от генетических факторов, влияющих на иммунный ответ, а также особенностей питания и образа жизни больного [10]. При этом функциональные дефекты кишечного барьера сопровождаются развитием неуклонно прогрессирующего воспаления.

Основой лечения ВЗК в период обострения является противовоспалительная терапия: препараты 5-аминосалициловой кислоты и глюкокортикостероиды (ГКС). Примерно в течение 60 лет ГКС используются в качестве средств первой линии терапии при ВЗК у детей и взрослых. До сих пор ГКС остаются наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм ВЗК в период обострения. Как известно, они регулируют стресс-реакции, пролиферацию и гибель иммунных клеток, а также функции провоспалительных цитокинов. Применение ГКС в больших дозах вызывает лимфолитический и иммуносупрессивный эффект. Поэтому множество препаратов естественных ГКС и их полусинтетических аналогов находит широкое применение в лечении воспалительных, аутоиммунных и злокачественных заболеваний и, несмотря на введение новых методов терапии, они остаются методом первой линии терапии, в частности, для индукции ремиссии при иммунопатологических состояниях различной локализации, в том числе — при ВЗК [7].

По данным ECCO (European Crohn Colite Organisation), примерно 79% детей, страдающих ВЗК, нуждаются в назначении ГКС. Они показаны при среднетяжелой и тяжелой формах болезни Крона и язвенного колита, распространенном поражении, умеренной или высокой активности процесса. Их общая эффективность составляет в среднем 82–85%.

Несмотря на доказанную эффективность и широкое использование ГКС, отмечаются большие индивидуальные различия по клиническому ответу на ГКС среди больных, особенно при лечении воспалительных заболеваний. Вопрос о природе ГКС-резистентности остается открытым по настоящее время. Эти различия в эффективности ГКС могут во многих случаях иметь генетические причины. За последние годы появились подробные сведения о генных вариантах рецепторов ГКС, влияющих на их терапевтическую эффективность. Показано, что ГКС взаимодействуют со специфическими рецепторами глюкокортикостероидов (РГК), через которые и реализуется подавление активности воспалительных генов.

Прежде всего, речь может идти о наследственном дефиците функций рецепторов стероидных гормонов в клетках организма. Так, мутации в гене РГК (NR3C1, подсемейство 3 ядерных рецепторов, группа C1) в редких случаях могут приводить к врожденным формам устойчивости к эффектам ГКС. Кроме того, имеются многочисленные работы о функциональных вариантах гена РГК, которые, по некоторым данным, ассоциируются с повышенной или пониженной чувствительностью к гормонотерапии [18, 20]. Следует принимать во внимание и функциональные генные варианты цитокинов — основных молекул-объектов воздействия ГКС. Сложная регуляция активности этих генов также влияет на индивидуальную чувствительность больных к гормональной терапии. Наряду с этим, ряд других фармакогенов может влиять на процессы переноса рецепторов внутри клеток-мишеней ГКС, как, например, Р-гликопротеин (продукт гена *MDR1*), который вытесняет молекулы ГКС из клеток-мишеней и, тем самым, снижает его фармакологический эффект.

Многообразие подобных эффектов глюкокортикоидов подтверждается и работами последних лет. Так, одной из широко известных систем для анализа воздействия ГКС является тест с подавлением пролиферации лимфоидных клеток. В связи с этим группа авторов провела работу на 114 линиях вирус-трансформированных лимфоцитов [14]. При воздействии ГКС *in vitro* проводилась оценка экспрессии различных генов, и были обнаружены взаимодействия десятков генов, играющих важную роль в биологических эффектах ГКС (в том числе NQO1,

AIRE и SGK1) и влияющих на секрецию ИЛ-6. Было обнаружено, что генетическая изменчивость влияет на реакции близлежащих генов и привносит дополнительное разнообразие в активацию специфических генов под действием глюкокортикоидов.

Таким образом, одной из важных задач в прогнозировании индивидуального ответа на ГКС может быть оценка интегрального показателя — уровней транскрипционной активности гена РГК в клеточных популяциях больных, подлежащих терапии кортикостероидами.

АКТУАЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Первая работа о связи генных мутаций с ответом на терапию ГКС касалась генного варианта с заменой аспарагина на серин (N363S), которую провели с ДНК от 216 человек и показали наличие этой мутации у 13 пациентов [11]. Различия по уровням кортизола и инсулина определялись в тестах с дексаметазоном и в системе *in vitro*. У носителей мутации N363S отмечалось более выраженное снижение уровней кортизола, а также тенденция к повышенному ответу на дексаметазон в культуре лимфоцитов.

Биологические эффекты двух хорошо известных полиморфизмов — N363S и ER22/23EK — на экспрессию гена РГК были изучены в тестовой клеточной линии COS-1 [20]. Кроме того, исследовали трансактивирующие свойства этих генных вариантов в мононуклеарах крови от носителей соответствующих генных полиморфизмов. Оказалось, что полиморфизм ER22/23EK приводил к значительному подавлению экспрессии гена РГК. Вариант N363S, связанный с повышенной чувствительностью к ГКС, был ассоциирован с повышенной трансактивацией, как в модельных клетках COS-1, так и в клетках крови.

Роль полиморфизма BclI гена *NR3C1* в ответе на ГКС у больных с различными воспалительными процессами изучалась и в работе [6]. Определяли чувствительность к метилпреднизолону *in vitro* (культура Con A-стимулированных лимфоцитов). Была показана достоверная связь между мутацией BclI и повышенной чувствительностью к ГКС. Авторы предполагают прогностическую значимость данного теста для индивидуализации терапии ГКС.

Совсем недавно удалось показать важную роль экспрессии нетранслируемого экзона 1 A3 в реализации лимфотропного эффекта ГКС [13]. Авторы показали на нескольких лимфоидных клеточных линиях, что активация этого регуляторного участка в геноме лимфоцитов ведет к их усиленной гибели под влиянием глюкокортикоидов.

ГЕННЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ И ОТВЕТ НА ГКС ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Аналогичные зависимости изучались при болезни Крона у детей, где устойчивость к ГКС отмечается в 10 % случаев. В работе [12] обследованы 12 вариантов гена РГК (*NR3C1*) у 296 пациентов с БК. Из них 4 маркера (rs6196, rs7701443, rs6190 и rs860457) показали связь с резистентностью к ГКС, что говорит о существенном генетическом компоненте в ответе на терапию ГКС.

Часто изучаемым полиморфизмом РГК является так называемый вариант BclI, который назван по специфическому ферменту-рестриктазе, которая применяется для его выявления в геноме. Вопрос о его прогностической значимости до сих пор открыт, так как различия между группами с обычной и измененной чувствительностью пока не очень велики. Так, в одной из работ [8], при обследовании 154 пациентов с ИБД показано достоверное различие в частоте варианта BclI гена РГК между группами с различным уровнем ответа на терапию ($p = 0{,}03$).

Несмотря на ряд публикаций о роли генных полиморфизмов в ответе на ГКС, эти работы все же дают противоречивые результаты. Так, китайские авторы провели метаанализ известных ассоциаций между тремя наиболее изученными генными полиморфизмами рецепторов глюкокортикоидных гормонов (ER22/23EK, N363S, и вариант BclI гена *NR3C1*) и ответом на лечение препаратами ГКС при ВЗК, чтобы сравнить противоречивые результаты, полученные в разных работах. Всего в анализ были включены 5 работ, касающиеся 942 случаев ВЗК [4]. Мета-анализ показал, что генные полиморфизмы ER22/23EK не проявляют достоверной корреляции с резистентностью к глюкокортикоидам при ВЗК. Что касается генных вариантов N363S, то генотипы AG + GG также не оказывали влияния на ответ к глюкокортикоидам по сравнению с генотипом AA (OR = 1,19, 95 % CI 0,33–4,30). Аналогичным образом, полиморфизм BclI не был ассоциирован с генотипами CG + GG по ответу на ГКС (CC против CG + GG: OR = 1,22; 95 % CI 0,70–2,13). Отсутствие различий было показано как при лечении болезни Крона, так и при язвенном колите. Таким образом, ни один из наиболее актуальных генных полиморфизмов (ER22/23EK, N363S, and BclI) не ассоциирован с резистентностью к ГКС при лечении воспалительных заболеваний кишечника. Возможно, требуется проведение более структурированных когортных исследований в разных популяционных выборках для уточнения ситуации.

ГЕННЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ РГК ПРИ ДРУГИХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНЯХ

Ввиду регулярного использования ГКС при бронхиальной астме возникает вопрос о системном влиянии этих препаратов на уровень стресс-гормонов. Оказалось, что этот показатель зависит и от генных вариантов РГК. Такое исследование проведено у детей с бронхиальной астмой, леченных ингаляциями будесонида [22]. Среди изученных генных вариантов интерес представляет полиморфизм BclI (G/C), причем носители аллеля G имели повышенные уровни коритизола как до, так и после лечения, по сравнению с гомозиготами CC. Таким образом, генные варианты РГК могут влиять и на фоновые уровни глюкокортикоидных гормонов в организме.

В исследовании китайских авторов методом мультиплексной ПЦР выявляли генные полиморфизмы рецептора кортикостероидов у больных системной красной волчанкой [24]. Пациентов лечили преднизоном в течение 12 недель. Эффект лечения оценивали по индексу активности заболевания. Из этой группы больных 110 пациентов оказались чувствительными к терапии, и 102 — резистентными к терапии ГКС. Всего для анализа ассоциаций были выбраны 18 полиморфизмов, из которых три имели существенную корреляцию с клиническим ответом на терапию (rs4912905, rs17100234 и rs7701443).

Таким образом, надежное прогнозирование индивидуальной чувствительности к терапии ГКС на основании определения генных полиморфизмов, имеющих отношение к уровням активности рецепторов ГКР, на текущий момент представляется маловероятным.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА ГКР КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ОТВЕТА НА ГКС

Генный полиморфизм и экспрессия гена рецептора глюкокортикоидов

Полиморфные генные варианты ГКР-альфа человека были подробно изучены [16]. Материалом для исследования служили 240 образцов ДНК из 4 этнических групп, в которых проводили полное секвенирование гена *NR3C1*. Всего было обнаружено 108 полиморфизмов данного гена (как в кодирующих, так и в регуляторных участках). Для нескольких генных вариантов были показаны изменения экспрессии гена ГКР-альфа в клетках-носителях этих мутаций.

Для известного полиморфизма BclI гена РГК известны варианты C и G. Исследование реакций мононуклеаров крови от здоровых людей на воздействие дексаметазона *in vitro* показало, что экспрессия мРНК РГК в клетках с генотипом CC повышается в большей мере, нежели у лиц с генотипом GG [23].

Изоформы рецепторов ГКС и ответ на гормонотерапию

В работе, проведенной японскими авторами на мононуклеарах крови, упоминается, что повышенная экспрессия бета-изоформы рецептора ГКС (hGRbeta) с аномальным сплайсингом мРНК может быть ассоциирована с дефицитом ответа на терапию глюкокортикоидами. В данной работе выявлены более высокие уровни транскриптов hGRbeta в активном периоде язвенного колита, нежели в неактивной фазе [17].

В последующие годы проводились небольшие исследования пациентов с болезнью Крона (БК), как, например, работа израильских авторов, которые провели количественное определение основных изоформ мРНК рецепторов ГКС в мононуклеарах периферической крови [21]. Были обследованы 42 больных с БК. Содержание альфа-изоформы рецепторов в ремиссии БК оказалось значительно ниже, чем в контрольной группе. У гормонорезистентных пациентов в активной фазе уровни бета-изоформы РГК были особенно высокими, что может иметь прогностическое значение.

При обследовании больных с болезнью Бекчета — другого известного аутоиммунного заболевания — было показано, что экспрессия РГК в мононуклеарах периферической крови у них достоверно выше, чем в контрольной группе, с преобладанием сплайс-варианта РГК-бета над РГК-альфа [19]. С этим, как предполагают авторы, и связана пониженная чувствительность к ГКС у больных с этим заболеванием. При этом частота минорных аллелей Bcll и 9β, связанных с ответом на ГКС, не различалась у больных и здоровых лиц.

В плане регуляции транскрипции РГК представляют интерес данные [3], которые обнаружили сложную регуляцию со стороны ряда интронных (некодирующих) участков данного гена. В ходе работы были прогенотипированы более 220 доноров, и определен целый ряд генных вариантов (ОНП). Показано, что первые экзоны гена РГК контролируются не одним, а несколькими регуляторными элементами. Некоторые из этих генных вариантов могут существенно понижать активность гена, которая к тому же является тканеспецифической.

Следовательно, уровень транскрипции гена РГК может быть более объективным показателем его активности, нежели многочисленные генные полиморфизмы, влияющие на его функцию. Таким образом, одной из важных задач в прогнозировании индивидуального ответа на ГКС может быть оценка интегрального показателя — уровней транскрипционной активности гена РГК в клеточных популяциях больных, подлежащих терапии кортикостероидами.

Возможные эффекты других генов на экспрессию РГК

Экспрессия мРНК РГК может зависеть и от полиморфных вариантов других генов. Так, геномные исследования последних лет показывают, что чувствительность иммунных клеток к глюкокортикоидам связана с изменениями активности множества генов. В работе [15] показано, что вариабельность пролиферативного ответа под влиянием глюкокортикоидов коррелирует с активностью 27 генов, причем большинство из них регулируется аллельным вариантом rs11129354 супрессорного гена *RBMS3*.

В частности, белок, связывающий препарат FK506 (FKBP5), как выяснилось, может модулировать реакции гипоталамо-гипофизарной оси, влияя на чувствительность РГК (GR; NR3C1). При этом аллель Т генного полиморфизма rs1360780 (C/T) гена *FKBP5* был ассоциирован с более высокими уровнями экспрессии мРНК генов РГК и *FKBP5* в мононуклеарах периферической крови под воздействием дексаметазона *in vivo* [9].

Ранее группа авторов показала также четкую ассоциацию между полиморфизмом глюкокортикоид-индуцированного гена типа 1 (GLCCI1, rs37972) и чувствительностью к гормонотерапии [5]. Показано, что этот ген экспрессируется, в частности, в легких и лимфоидных тканях — мишенях глюкокортикоидных гормонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, известные генные полиморфизмы, изменяющие клинический ответ на ГКС, могут не иметь прямой связи с экспрессией генов рецепторных белков. В то же время экспрессия генов РГК и, вероятно, чувствительность терапии ГКС может находиться под регуляторными воздействиями других генов (шаперонов, цитокинов и др.).

Следовательно, наиболее рациональным подходом к прогнозированию индивидуального ответа на ГКС может быть оценка интегральной генной активности уровней транскрипции гена РГК по содержанию специфической мРНК в клетках больных, подлежащих терапии кортикостероидами (до и после курса терапии). Для этого необходимо применить количественную оценку генной экспрессии как основного показателя способности клеток к ответу на воздействия глюкокортикоидов в физиологических концентрациях и в терапевтических дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загорский С.Э., Беляева Л.М. Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей и подростков. Минск: БелМАПО; 2007.
2. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волынская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. 2012; 3; 17–22.
3. Cao-Lei L., Leija S.C., Kumsta R. et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. Hum. Genet. 2011; 129 (5): 533–43.
4. Chen H.L., Li L.R. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (12): 3065–75.
5. Cheong H.I., Kang H.G., Schlondorff J. GLCCI1 single nucleotide polymorphisms in pediatric nephrotic syndrome. Pediat. Nephrol. 2012; 27 (9): 1595–9.
6. Cuzzoni E., De Iudicibus S., Bartoli F. et al. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012; 73 (4): 651–5.
7. De Iudicibus S., Franca R., Martelossi S. et al. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (9): 1095–1108.
8. De Iudicibus S., Stocco G., Martelossi S. et al. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases.J. Clin. Gastroenterol. 2011; 45 (1): e1–7.
9. Fujii T., Hori H., Ota M., Hattori K. et al. Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. Psychoneuroendocrinology. 2014; 42: 89–97.
10. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? World J. Gastroenterol. 2014; 20 (5): 1192–1210.
11. Huizenga N.A., Koper J.W., De Lange P. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo.J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83 (1): 144–51.
12. Krupoves A., Mack D., Deslandres C. et al. Variation in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease. Pharmacogenet. Genomics. 2011; 21 (8): 454–60.
13. Liddicoat D.R., Kyparissoudis K., Berzins S.P. et al. The glucocorticoid receptor 1A3 promoter correlates with high sensitivity to glucocorticoid-induced apoptosis in human lymphocytes. Immunol. Cell Biol. 2014 Jul 22. doi: 10.1038/icb.2014.57.
14. Maranville J.C., Luca F., Richards A.L. et al. Interactions between glucocorticoid treatment and cis-regu-

latory polymorphisms contribute to cellular response phenotypes. PLoS Genet. 2011 Jul;7 (7): e1002162. doi: 10.1371/journal.pgen.1002162.
15. Maranville J.C., Baxter S.S., Witonsky D.B. et al. Genetic mapping with multiple levels of phenotypic information reveals determinants of lymphocyte glucocorticoid sensitivity. Am.J. Hum. Genet. 2013; 93 (4): 735–43.
16. Niu N., Manickam V., Kalari K.R. et al. Human glucocorticoid receptor α gene (NR3C1) pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (8): 3072–84.
17. Orii F., Ashida T., Nomura M. et al. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor alpha/beta mRNA in IBD. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 296 (5): 1286–94.
18. Panek M., Pietras T., Szemraj J. et al. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. Exp. Ther. Medicine. 2014; 8: 662–70.
19. Quax R.A., van Laar J.A., van Heerebeek R. et al. Glucocorticoid sensitivity in Behçet's disease. Endocr. Connect. 2012; 1 (2): 103–11.
20. Russcher H., Smit P., van den Akker E.L. et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (10): 5804–10.
21. Towers R., Naftali T., Gabay G. et al. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance. Clin. Exp. Immunol. 2005; 141 (2): 357–62.
22. Tsartsali L., Papadopoulos M., Lagona E. et al. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. Neuroimmunomodulation. 2012;19 (2): 88–95.
23. Xiang L., Marshall GD Jr. Glucocorticoid receptor BclI polymorphism associates with immunomodulatory response to stress hormone in human peripheral blood mononuclear cells. Int.J. Immunogenet. 2013; 40 (3): 222–9.
24. Zou Y.F., Xu J.H., Wang F. et al. Association study of glucocorticoid receptor genetic polymorphisms with efficacy of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. Autoimmunity. 2013; 46 (8): 531–36.

REFERENCES

1. Zagorskij S.Je., Beljaeva L.M. Hronicheskie vospalitel'nye zabolevanija kishechnika u detej i podrostkov [Chronic inflammatory intestinal diseases in children and adolescents]. Minsk: BelMAPO; 2007. (In Russian).
2. Tkachev A.V., Mkrtchjan L.S., Nikitina K.E., Volynskaja E.I. Vospalitel'nye zabolevanija kishechnika: na perekrjostke problem [Intestinal inflammatory diseases: at the crossroad of problems]. Prakticheskaja medicina. 2012; 3; 17–22.
3. Cao-Lei L., Leija S.C., Kumsta R. et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. Hum. Genet. 2011; 129 (5): 533–43.
4. Chen H.L., Li L.R. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (12): 3065–75.
5. Cheong H.I., Kang H.G., Schlondorff J. GLCCI1 single nucleotide polymorphisms in pediatric nephrotic syndrome. Pediat. Nephrol. 2012; 27 (9): 1595–9.
6. Cuzzoni E., De Iudicibus S., Bartoli F. et al. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone. Br. J. Clin. Pharmacol. 2012; 73 (4): 651–5.
7. De Iudicibus S., Franca R., Martelossi S. et al. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (9): 1095–1108.
8. De Iudicibus S., Stocco G., Martelossi S. et al. Genetic predictors of glucocorticoid response in pediatric patients with inflammatory bowel diseases.J. Clin. Gastroenterol. 2011; 45 (1): e1–7.
9. Fujii T., Hori H., Ota M., Hattori K. et al. Effect of the common functional FKBP5 variant (rs1360780) on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and peripheral blood gene expression. Psychoneuroendocrinology. 2014; 42: 89–97.
10. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? World J. Gastroenterol. 2014; 20 (5): 1192–1210.
11. Huizenga N.A., Koper J.W., De Lange P. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. J. Clin. Endocr. Metab. 1998; 83 (1): 144–51.
12. Krupoves A., Mack D., Deslandres C. et al. Variation in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) may be associated with corticosteroid dependency and resistance in children with Crohn's disease. Pharmacogenet. Genomics. 2011; 21 (8): 454–60.
13. Liddicoat D.R., Kyparissoudis K., Berzins S.P. et al. The glucocorticoid receptor 1A3 promoter correlates with high sensitivity to glucocorticoid-induced apoptosis in human lymphocytes. Immunol. Cell Biol. 2014 Jul 22. doi: 10.1038/icb.2014.57.
14. Maranville J.C., Luca F., Richards A.L. et al. Interactions between glucocorticoid treatment and cis-regu-

latory polymorphisms contribute to cellular response phenotypes. PLoS Genet. 2011 Jul;7 (7): e1002162. doi: 10.1371/journal.pgen.1002162.
15. Maranville J.C., Baxter S.S., Witonsky D.B. et al. Genetic mapping with multiple levels of phenotypic information reveals determinants of lymphocyte glucocorticoid sensitivity. Am.J. Hum. Genet. 2013; 93 (4): 735–43.
16. Niu N., Manickam V., Kalari K.R. et al. Human glucocorticoid receptor α gene (NR3C1) pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (8): 3072–84.
17. Orii F., Ashida T., Nomura M. et al. Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor alpha/beta mRNA in IBD. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 296 (5): 1286–94.
18. Panek M., Pietras T., Szemraj J. et al. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. Exp. Ther. Medicine. 2014; 8: 662–70.
19. Quax R.A., van Laar J.A., van Heerebeek R. et al. Glucocorticoid sensitivity in Behçet's disease. Endocr. Connect. 2012; 1 (2): 103–11.
20. Russcher H., Smit P., van den Akker E.L. et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (10): 5804–10.
21. Towers R., Naftali T., Gabay G. et al. High levels of glucocorticoid receptors in patients with active Crohn's disease may predict steroid resistance. Clin. Exp. Immunol. 2005; 141 (2): 357–62.
22. Tsartsali L., Papadopoulos M., Lagona E. et al. Association of hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related polymorphisms with stress in asthmatic children on inhaled corticosteroids. Neuroimmunomodulation. 2012;19 (2): 88–95.
23. Xiang L., Marshall GD Jr. Glucocorticoid receptor BclI polymorphism associates with immunomodulatory response to stress hormone in human peripheral blood mononuclear cells. Int.J. Immunogenet. 2013; 40 (3): 222–9.
24. Zou Y.F., Xu J.H., Wang F. et al. Association study of glucocorticoid receptor genetic polymorphisms with efficacy of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. Autoimmunity. 2013; 46 (8): 531–36.

◆ Информация об авторах

Залетова Надежда Константиновна — аспирант, кафедра гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nadezhda-zaletova@yandex.ru.

Zaletova Nadezhda Konstantinovna — Postgraduate Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nadezhda-zaletova@yandex.ru.

Востокова Любовь Павловна — научный сотрудник, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Vostokova Lubov Pavlovna — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vostokova50@mail.ru.

Чухловин Алексей Борисович — д-р. мед. наук., зав. лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Chukhlovin Alexey Borisovich — PhD, MD, Dr Med Sci, Head, Laboratory of Molecular Diagnostics with extended Group for Ecogenetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexei.chukh@mail.ru.

Корниенко Елена Александровна — д-р. мед. наук., профессор, зав кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Kornienko Elena Alexandrovna — PhD, MD, Professor, Head, Department of Gastroenterology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Третьяк Анна Тимофеевна — Научный сотрудник, Лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского Центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

Tretjak Anna Timofeevna — Research Associate, Laboratory of Molecular Diagnostics with a group for Ecogenetics, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: a.t.tretiak@gmail.com.

УДК: 616.36-089.8

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ И У ВЗРОСЛЫХ

© Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В статье представлен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблемам трансплантации печени у детей и взрослых. Трансплантацию печени выполняют уже более 50 лет, и она стала надежным, рациональным, а иногда и единственным жизнеспасающим методом лечения детей и взрослых, страдающих диффузными болезнями печени или ее нерезектабельными очаговыми образованиями. В настоящее время в РФ открыты 14 центров по трансплантации печени (в Москве, Санкт-Петербурге, Белгороде, Краснодаре, Иркутске, Новосибирске, Екатеринбурге и Нижнем Новгороде), где ежегодно выполняется 200–240 операций. Расчетная потребность по оказанию данной услуги гораздо выше: 52–64 центра и 2000–2500 операций в год. Вместе с тем трансплантацию печени детям выполняют только в двух центрах в г. Москве. Возможность своевременного планирования трансплантации печени у детей любого возраста в настоящее время стала реальностью, но с весьма ограниченными возможностями. В последнее время наблюдается улучшение диагностических возможностей выявления различных врожденных и приобретенных болезней печени у детей, требующих проведения трансплантации печени. Уже сейчас можно прогнозировать рост потребности в данном виде оперативного вмешательства. В СЗФО функционирует центр, в котором возможно проведение трансплантации печени у взрослых, тогда как возможностей проведения детской трансплантации в регионе нет. Причины, приводящие к проведению трансплантации печени, у детей и взрослых отличаются. Во взрослой практике преобладают циррозы печени в исходе хронических вирусных гепатитов В и С, тогда как у детей атрезии желчных путей и врожденные нарушения метаболизма.

Ключевые слова: трансплантация; показания; причины; дети; взрослые.

LIVER TRANSPLANTATION IN CHILDREN AND ADULTS

© E. V. Esaulenko, A. A. Sukhoruk

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The article presents an analysis of modern domestic and foreign literature on the problems of liver transplantation in children and adults. Liver transplantation is performed for more than 50 years and it has become a reliable, rational way, and sometimes the only life-saving treatment for children and adults suffering from diffuse liver disease or unresectable tumors. Currently, the Russian Federation opened 14 centers for liver transplantation (in Moscow, St. Petersburg, Belgorod, Krasnodar, Irkutsk, Novosibirsk, Yekaterinburg and Nizhniy Novgorod), which is performed annually 200–240 operations. Estimated demand for the provision of this service is much higher: 52–64 center, and 2000–2500 operations per year. However, liver transplantation in children performs only in two centers in Moscow. Possibility of timely planning of liver transplantation in children of any age has now become a reality, but with a very limited capacity. Recently there has been improvement in diagnostic capabilities to identify various congenital and acquired diseases of the liver in children requiring liver transplantation. We can already predict the increase in demand for this type of surgery. In the North-Western Federal District is a center in which possible liver transplantation in adults, while the children's opportunities for transplantation in the region do not have. The reasons leading to liver transplantation in children and adults are different. In adult practice dominated by cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis B and C, whereas in children biliary atresia and congenital metabolic disorders.

Key words: transplantation; indications; the causes; children; adults.

Цель обзора — представить современную информацию о возможностях и проблемах трансплантации печени у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературы, включая отечественные и зарубежные источники. Представлены данные исследований, отражающие потребность в выполнении трансплантации печени (ТП), спектр заболеваний, приводящих к необходимости ее проведения у взрослых и детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Трансплантация печени вне зависимости от возраста является наиболее эффективным и часто единственным методом терапии пациентов в терминальной стадии хронических болезней печени, осложненных острой печеночной недостаточно-

стью, злокачественными и доброкачественными опухолями печени [22, 26].

Первые успешные ТП в мире от трупного донора были выполнены в Университете Колорадо (Денвер, США) в 1963 году бригадой хирургов под руководством профессора T. E. Starzl. Несмотря на то, что первый пациент погиб от интраоперационного кровотечения, а двое других — от осложнений через 22 и 75 дней после операции, данное событие считается революционным в оказании помощи пациентам с хроническими заболеваниями печени. Необходимо отметить, что первая ТП была проведена ребенку с билиарной атрезией, а донором стал другой ребенок, погибший во время операции на сердце [24].

Первая ТП в Европе была выполнена в 1968 году Sir Roy Calne, и вновь реципиентом был ребенок, страдавший билиарной атрезией, но и он не перенес операцию [15]. Первую успешную ТП в Европе провел в 1971 году J. B. Otte 17-месячному ребенку с билиарной атрезией [19].

Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с иммунодепрессантным действием, прежде всего циклоспорина А, позволило существенно снизить частоту и тяжесть отторжения трансплантата и способствовало увеличению числа выполненных операций [14, 23].

Соответственно, все острее становилась проблема нехватки донорских органов. Одним из путей решения стала разработка метода сплит-трансплантации печени, т. е. разделение (*in situ* или *ex vivo*) ее на два жизнеспособных трансплантата [20]. Другим путем стала возможность расширения донорского пула за счет использования живого родственного донора. Первые попытки проведения таких операций были предприняты в Бразилии и Австралии в 1989 году [21, 25].

Несмотря на то, что основы отечественной трансплантологии были заложены еще в начале прошлого века, первая в России ТП взрослому пациенту была выполнена 14 февраля 1990 г. профессором А. К. Ерамишанцевым в Российском научном центре хирургии им. академика Б. В. Петровского. Данный опыт был опубликован в 1993 г. [11].

Возможности выполнения ТП в нашей стране в несколько раз меньше реальной потребности [5, 6].

На 31 декабря 2014 г. в РФ функционировали 14 центров трансплантации печени. В листе ожидания ТП в течение 2014 г. состояли 949 потенциальных реципиентов, из них 307 были включены в лист ожидания впервые. По сравнению с 2013 г. лист ожидания ТП увеличился на 184 человека (+24,0 %). Наибольшее число потенциальных реципиентов зарегистрировано в Москве и Московской области (310 человек или 32,7 % от листа ожидания в стране). Показатель смертности в период ожидания трансплантации печени в РФ в 2014 г. составил 9,3 % (88 пациентов) [6].

В 2013 г. на территории РФ всего было выполнено 272 ТП (1,9 на 1 млн населения), что на 29 трансплантаций (+11,9 %) больше, чем в 2012 г., и на 68 (+33,3 %) — чем в 2011 г. В 2014 г. таких операций было выполнено 302, из них 76 — несовершеннолетним [4, 5, 6, 7].

Трансплантацию печени в Санкт-Петербурге начали выполнять в 1998 году в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий. К настоящему моменту в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) функционирует один центр, в котором проводятся подобные операции у взрослых, детям ТП в СЗФО не проводится.

Трансплантации печени детям выполнялись в двух центрах в г. Москве — в ФНЦТИО им. ак. В. И. Шумакова и в РНЦХ им. ак. Б. В. Петровского [5].

С каждым годом увеличивается и количество выполняемых операций. Начиная с первой успешной пересадки печени, суммарно во всем мире выполнено более 400 000 трансплантаций печени. Ежегодно во всем мире проводится около 25 000 трансплантаций печени в год. Ежегодно детям в США проводят около 600 трансплантаций печени, в Европе — 350, в Азии — 300. В общей структуре проведения трансплантации печени на долю детей приходится около 10 %. По данным Sukru E. и соавт., в США из 62 000 ежегодных операций детям проведено 10 % [17]. Две трети ТП у детей приходится на возраст до пяти лет [27].

Изначально (1970–1980 гг.) уровень выживаемости для детей с трансплантацией печени был низким, составляя только 25 %. После 1980 г. благодаря использованию иммуносупрессивной терапии, а также совершенствованию методик хранения органов, уровень выживаемости у детей достиг 70–90 %. Выживаемость у пациентов детского возраста и взрослых сопоставима. Одним из трансплантационных центров в Германии опубликованы данные о 80,5 % одногодичной выживаемости взрослых и 84,3 % детей. С сентября 2006 года внедрен протокол иммуносупрессии, основанный на такролимусе и ограничивающий использование кортикостероидов [26].

В прошлом у детей, которые нуждались в пересадке печени, перспектив практически не было по двум причинам:

1. Печень взрослых, составляющая большую часть донорского фонда, была слишком велика для них.
2. Иммунная система детей имела тенденцию чаще отторгать донорскую печень, чем иммунная система взрослого реципиента.

Однако в последние годы все чаще стали производиться трансплантации сегментов печени от умершего взрослого, подходящих ребенку по размеру. При раздельных трансплантациях печени два пациента получают одну донорскую печень. Меньшая часть достается ребенку, а большая часть — взрослому. Эта методика, позволяющая пересаживать сегмент печени, является идеальной для детей, организм которых не может воспринять печень взрослого. Это позволяет донорской печени удовлетворять потребности в новых органах у большего числа детей, нуждающихся в трансплантации.

Идеальными донорами живой печени являются родители или другие родственники. На сегодняшний день родственная ТП у детей пользуется большим успехом, и именно данную методику используют многие педиатрические программы.

Среди педиатрических пациентов заметно увеличилось число лиц, которым пересажен сегмент печени и тех, кому сделана трансплантация от живых доноров. Примерно в 35% трансплантаций у детей используются сегменты печени, 25% трансплантаций производится от живых доноров [18].

Причины, приводящие к необходимости трансплантации печени, могут быть разнообразными. Их спектр довольно широкий, но у детей и взрослых он различный.

Показания к ТП у детей можно разделить на пять групп [17, 18].

В первую группу входят хронические заболевания печени, к которым относятся билиарная атрезия, синдром Алладжила, семейный холестаз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит и др.

Вторая обширная группа заболеваний — это болезни метаболизма и, прежде всего, недостаточность альфа1-антитрипсина, синдром Криглера-Найяра, галактоземия, болезнь Гоше и др.

Третья группа причин — острая печеночная недостаточность — может быть обусловлена аутоиммунными процессами, острыми вирусными гепатитами, отравлениями, в том числе и лекарственными препаратами.

Среди опухолей (четвертая группа) чаще всего встречаются гепатобластома, гемангиоэндотелиома, гепатоцеллюлярная карцинома,

К пятой группе относятся различные заболевания, протекающие с поражением печени (синдром Бадда-Киари, болезнь Кароли, неонатальный гемохроматоз, травмы).

Главными причинами выполнения пересадки печени у детей являются атрезии желчных протоков и врожденные нарушения метаболизма. По данным мировой статистики, доля билиарных атрезий составляет 43–55% в структуре пересадок печени, а дефицит альфа1-антитрипсина, наиболее частое метаболическое заболевание печени, — 13% [16].

В период 2008–2014 гг. в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России всего выполнено 304 трансплантации печени детям [8]. Наиболее часто встречались: цирроз печени в исходе билиарной атрезии (30%), цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита (10%), цирроз в исходе прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 1, 2, 3-го типов (10%), болезнь Кароли (9%), цирроз печени в исходе билиарной гипоплазии (5%), цирроз печени в исходе синдрома Алладжила (5%), цирроз печени неуточненной этиологии (5%) и другие [8].

Следует отметить, что инфекционные заболевания, включая вирусные, в качестве показаний для выполнения ТП, авторы не указывают. Однако, по данным иностранных публикаций, цирроз печени этиологически связанный с вирусом гепатита В или С у детей приводит к трансплантации, но гораздо реже (в 4% случаев), чем другие вышеприведенные причины [16].

Перечень основных заболеваний у взрослых, по поводу которых проводится трансплантация печени, определен еще в 1996 г. и насчитывал порядка 25 нозологических форм [3]. Однако в РФ отсутствует официальная статистика причин, послуживших показанием к выполнению ТП. По данным мировой статистики, самой частой причиной, приводящей к циррозу, а следовательно, и последующей трансплантации печени, является злоупотребление алкоголем. На втором месте в списке причин стоят вирусные циррозы, обусловленные хроническими вирусными гепатитами. Цирроз печени в исходе хронического гепатита С к настоящему времени стал одним из наиболее частых показаний для ТП [2, 10, 12]. По данным ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», 29–35% пациентов в листе ожидания на ТП имеют цирроз печени в исходе хронического гепатита С. К настоящему моменту выполнено более 130 операций, из них 33 операции 30 реципиентам (19 мужчин и 11 женщин), причиной цирроза печени у которых явился хронический гепатит С. Всего же, по оценкам экспертов, в 2010 году в нашей стране начитывалось 100 таких реципиентов [1, 9, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трансплантация печени в медицинской практике является надежным, рациональным методом лечения детей и взрослых, страдающих диффузны-

ми или нерезектабельными очаговыми болезнями печени.

Возможность своевременного планирования трансплантации печени у детей любого возраста в настоящее время стала реальностью, но с весьма ограниченными возможностями. В последнее время наблюдается улучшение диагностических возможностей выявления различных врожденных и приобретенных болезней печени у детей, требующих проведения трансплантации печени. Уже сейчас можно прогнозировать рост потребности в данном виде оперативного вмешательства. В СЗФО функционирует центр, в котором возможно проведение трансплантации печени у взрослых, тогда как возможностей проведения детской трансплантации в регионе нет.

Причины, приводящие к проведению трансплантации печени, у детей и взрослых отличаются. Во взрослой практике преобладают циррозы печени в исходе хронических вирусных гепатитов В и С, тогда как у детей атрезии желчных путей и врожденные нарушения метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова О.А. Нехирургические аспекты трансплантации печени: анализ листа ожидания РНЦРХТ в 2000–2007 гг. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008; 5 (43): 8–12.
2. Готье С.В, Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Цирульникова О.М., Ярошенко Е.Б., Милосердов И.А., Погребниченко И.В., Бельских Л.В. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (1): 6–14.
3. Готье С.В.,Мойсюк Я.Г.,Попцов В.Н.,Корнилов М.Н., Ярошенко Е.Б., Погребниченко И.В., Мойсюк Л.Я., Сушков А.И., Малиновская Ю.О., Цой Д.Л. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16 (3): 45–53.
4. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013; 15 (2): 8–23.
5. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI Сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16 (2): 5–23.
6. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 г. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 17 (2): 7–22.
7. Готье С.В., Хомяков С.М. Обоснование рационального числа центров трансплантации и донорских баз в Российской Федерации, их географии и номенклатуры. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013; 15 (4): 5–16.
8. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Ахаладзе Д.Г., Цирульникова И.Е., Силина О.В., Хизроев Х.М., Монахов А.Р., Чеклецова Е.В., Пец В.А., Попцов В.Н. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 16 (3): 54–62.
9. Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К. Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРРИ (1998–2006 гг.). Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2007; 2: 17–19.
10. Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Салиенко А.А., Чжао А.В. Результаты трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 2: 14–15.
11. Хубутия М.Ш., Кабанова С.А. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития. Трансплантология. 2011; 1: С. 55–64.
12. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2008; 1: 5–13.
13. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 2 (69): 18–33.
14. Borel, J.F. Feurer C., Gubler H.U., Stahelin H. Biological effect of cyclosporine A: new antilymphocytic agent. Agents Actions. 1976; 6: 468–475.
15. Calne R.C. Liver Transplantation. London: Grune & Stratton. 1987.
16. Cox K., Berquist W.E., Castillo R.O. Pediatric liver transplantation: indications, timing and medical complications. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: S61 — S66.
17. Emre S., Umman V., Cimsit B., Rosencrants R. Current concepts in pediatric liver transplantation. Mount Sinai Journal of Medicine. 2012; 79: 199–213.
18. Hackl C., Schlitt H.J., Melter M., Knoppke B., Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. World J Hepatol. 2015; 7 (11): 1509–1520.
19. Otte J.B. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? Pediatr. Transplant. 2002; 6 (5): 378–387.
20. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G., Hauss J., Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 re-

cipients (splitting transplantation): a new method in the further development of segmental liver transplantation. Langenbecks Arch. Chir. 1988; 373: 127–130.
21. Raia S., Nery J.R., Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet. 1989; 2: 497.
22. Salizzoni M., Cerutti E., Romagnoli R., Lupo F., Franchello A., Zamboni F., Gennari F., Strignano P., Ricchiuti A., Brunati A., Schellino M.M., Ottobrelli A., Marzano A., Lavezzo B., David E., Rizzetto M. The first 1000 liver transplants in Turin. Transplant International. 2005; 18: 1328–1335.
23. Starzl T.E., Klintmalm G.B.G., Porter K.A., Iwatsuki S., Schröter G.P.J. Liver transplantation with the use of cyclosporin A and prednisone. The New England Journal of Medicine. 1981; 305: 266–269.
24. Starzl T.E., Marhchioro T.L., von Kaulla K., Hermann G., Brittan R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 659–676.
25. Strong R.W., Lunch S.V., Ong T.H. Successful liver transplantation from living donor to her son. N. Euql.S. Med. 1990; 322: 1505–1507.
26. Wiesner R.H., Fung J.J. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2011; 17 (11). Suppl. 3: 1–9.
27. Organ Procurement and Transplantation Network. Available at: http://optn.transplant.hrsa.gov/(accessed 05.07.2015).

REFERENCES.

1. Gerasimova O.A. Nehirurgicheskie aspekty transplantacii pecheni: analiz lista ozhidanija RNCRHT v 2000–2007 gg. [Not surgical aspects of transplantation of a liver: the analysis of a waiting list of RNTsRHT in 2000–2007.] Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2008; 5 (43): 8–12. (in Russian).
2. Got'e S.V, Mojsjuk Ja.G., Popcov V.N., Kornilov M.N., Cirul'nikova O.M., Jaroshenko E.B., Miloserdov I.A., Pogrebnichenko I.V., Bel'skih L.V. Opyt 100 transplantacij trupnoj pecheni v odnom centre. [Experience of 100 transplantations of a cadaveric liver in one center] Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2012; 14 (1): 6–14. (in Russian).
3. Got'e S.V., Mojsjuk Ja.G., Popcov V.N., Kornilov M.N., Jaroshenko E.B., Pogrebnichenko I.V., Mojsjuk L.Ja., Sushkov A.I., Malinovskaja Ju.O., Coj D.L. Otdalennye rezul'taty transplantacii trupnoj pecheni. [Remote results of transplantation of a cadaveric liver] Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2014; 16 (3): 45–53. (in Russian).
4. Got'e S.V., Mojsjuk Ja.G., Homjakov S.M. Organnoe donorstvo i transplantacija v Rossijskoj Federacii v 2012 godu. V soobshhenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshhestva. [Organ donorship and transplantation in the Russian Federation in 2012]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2013; 15 (2): 8–23. (in Russian).
5. Got'e S.V., Mojsjuk Ja.G., Homjakov S.M. Donorstvo i transplantacija organov v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. VI Soobshhenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshhestva. [Donorship and an organ transplantation in the Russian Federation in 2013. VI Message of the register of the Russian transplantological society]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2014; 16 (2): 5–23. (in Russian).
6. Got'e S.V., Mojsjuk Ja.G., Homjakov S.M. Donorstvo i transplantacija organov v Rossijskoj Federacii v 2014g. VII soobshhenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshhestva. [Donorship and an organ transplantation in the Russian Federation in 2014 the VII message of the register of the Russian transplantological society]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2015; 17 (2): 7–22. (in Russian).
7. Got'e S.V., Homjakov S.M. Obosnovanie racional'nogo chisla centrov transplantacii i donorskih baz v Rossijskoj Federacii, ih geografii i nomenklatury. [Justification of a rational number of the centers of transplantation and donor bases in the Russian Federation, their geography and nomenclatures]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2013; 15 (4): 5–16. (in Russian).
8. Got'e S.V., Cirul'nikova O.M., Mojsjuk Ja.G., Ahaladze D.G., Cirul'nikova I.E., Silina O.V., Hizroev H.M., Monahov A.R., Cheklecova E.V., Pec V.A., Popcov V.N. Transplantacija pecheni detjam: analiz shestiletnego opyta. [Transplantation of a liver to children: analysis of six years' experience]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2014; 16 (3): 54–62. (in Russian).
9. Granov D.A., Gerasimova O.A., Zherebcov F.K. Osnovnye principy otbora na transplantaciju pecheni i dinamika lista ozhidanija v CNIRRI (1998–2006gg.). [The basic principles of selection on transplantation of a liver and the loudspeaker of a waiting list in TsNIRRI (1998–2006gg.).] Ambulatornaja hirurgija. Stacionarozameshhajushhie tehnologii. 2007; 2: 17–19. (in Russian).
10. Hubutija M.Sh., Andrejceva O.I., Zhuravel' S.V., Salienko A.A., Chzhao A.V. Rezul'taty transplantacii pecheni v NII SP im. N.V. Sklifosovskogo. [Results of transplantation of a liver in scientific research institute of the joint venture of N.V. Sklifosovsky]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2010; 2: 14–15. (in Russian).
11. Hubutija M.Sh., Kabanova S.A. Istorija otechestvennoj transplantologii, prioritety i osobennosti razvitija.

[Istoriya of domestic transplantology, priorities and features of development] Transplantologija. 2011; 1: S. 55–64. (in Russian).
12. Shumakov V.I., Mojsjuk Ja.G., Popcov V.N. Opyt transplantacii pecheni v odnom centre: sovremennye tehnologii i problemy uluchshenija rezul'tatov. [Experience of transplantation of a liver in one center: modern technologies and problems of improvement of results]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2008; 1: 5–13. (in Russian).
13. Jushhuk N.D., Znojko O.O., Jakushechkina N.A. Ocenka social'no-jekonomicheskogo bremeni gepatita S v Rossijskoj Federacii. [Evoluation of social and economic burden of hepatitis C in the Russian Federation]. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2013; 2 (69): 18–33. (in Russian).
14. Borel, J.F. Feurer C., Gubler H.U., Stahelin H. Biological effect of cyclosporine A: new antilymphocytic agent. Agents Actions. 1976; 6: 468–475.
15. Calne R.C. Liver Transplantation. London: Grune & Stratton. 1987.
16. Cox K., Berquist W.E., Castillo R.O. Pediatric liver transplantation: indications, timing and medical complications. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: S61 — S66.
17. Emre S., Umman V., Cimsit B., Rosencrants R. Current concepts in pediatric liver transplantation. Mount Sinai Journal of Medicine. 2012; 79: 199–213.
18. Hackl C., Schlitt H.J., Melter M., Knoppke B., Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. World J Hepatol. 2015; 7 (11): 1509–1520.
19. Otte J.B. History of pediatric liver transplantation. Where are we coming from? Where do we stand? Pediatr. Transplant. 2002; 6 (5): 378–387.
20. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G., Hauss J., Bunzendahl H. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation): a new method in the further development of segmental liver transplantation. Langenbecks Arch. Chir. 1988; 373: 127–130.
21. Raia S., Nery J.R., Mies S. Liver transplantation from live donors. Lancet. 1989; 2: 497.
22. Salizzoni M., Cerutti E., Romagnoli R., Lupo F., Franchello A., Zamboni F., Gennari F., Strignano P., Ricchiuti A., Brunati A., Schellino M.M., Ottobrelli A., Marzano A., Lavezzo B., David E., Rizzetto M. The first 1000 liver transplants in Turin. Transplant International. 2005; 18: 1328–1335.
23. Starzl T.E., Klintmalm G.B.G., Porter K.A., Iwatsuki S., Schröter G.P.J. Liver transplantation with the use of cyclosporin A and prednisone. The New England Journal of Medicine. 1981; 305: 266–269.
24. Starzl T.E., Marhchioro T.L., von Kaulla K., Hermann G., Brittan R.S., Waddell W.R. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 659–676.
25. Strong R.W., Lunch S.V., Ong T.H. Successful liver transplantation from living donor to her son. N. Euql.S. Med. 1990; 322: 1505–1507.
26. Wiesner R.H., Fung J.J. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2011; 17 (11). Suppl. 3: 1–9.
27. Organ Procurement and Transplantation Network. Available at: http://optn.transplant.hrsa.gov/(accessed 05.07.2015).

◆ Информация об авторах

Эсауленко Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующая, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: eve-gpmu@mail.ru.

Esaulenko Elena Vladimirovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of Infectious Diseases at Adults and Epidemiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: eve-gpmu@mail.ru.

Сухорук Анастасия Александровна — канд. мед. наук, ассистент, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: amaranta1981@mail.ru.

Sukhoruk Anastasiya Aleksandrovna — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases at Adults and Epidemiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: amaranta1981@mail.ru.

УДК: 612.451+616.092.12+616.379: 61(091); 61(092) [Усай Б.А.]

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЛОГИСТИКА СТРЕССА, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ТРУДЫ БЕРНАРДО АЛЬБЕРТО УСАЯ

© Л.П. Чурилов[1], В.И. Утехин[1,2]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет;
[2] ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Статья о путях перераспределения энергетических и пластических ресурсов в организме при стрессе, ответе острой фазы и сахарном диабете. В свете регуляции обмена веществ, основанной на сбалансированных противоположных влияниях химических сообщений (субстратов, ионов, аутакоидов, гормонов, нейротрансмиттеров и физиологических аутоантител) на различные адресаты, рассмотрены особенности инсулярных и контринсулярных эффектов в условиях острой и хронической адаптации при стрессе, ответе острой фазы и сахарном диабете. Подчеркнута роль хронического стресса и производимых им изменений в метаболизме в формировании стресс-ассоциированных заболеваний. Обсуждается роль выдающегося аргентинского патофизиолога Бернардо Альберто Усая (1887–1971), который немедленно после открытия инсулина заинтересовался влиянием продуктов гипофиза на инсулиновую регуляцию и уже в 1924 г. заметил, что удаление этого органа резко повышает чувствительность собак к инсулину. Его труды заложили основу понимания проблемы вторичного сахарного диабета из-за избытка контринсулярных гормонов, особенно гипофизарных и надпочечниковых («*стероидный диабет*»). Бернардо Альберто Усай первым экспериментально доказал, что гипофизарные и надпочечниковые биорегуляторы действительно противостоят эффектам инсулина. Бернардо Альберто Усай за 17 лет (с 1931–1947) 46 раз номинировался на нобелевскую премию и в 1947 г. Нобелевский комитет, наконец, присудил ему (первому среди всех ученых Латинской Америки) премию в области физиологии и медицины за установление роли гипофиза в углеводном обмене. В статье обсуждаются современные аспекты проблем, изучавшихся Бернардо Альберто Усаем, и дана историко-биографическая информация о нем и его научной школе эндокринологов-патофизиологов в контексте эпохи, на фоне истории Аргентины (рис. 3) [34].

Ключевые слова: метаболизм; стресс; ответ острой фазы; перераспределение ресурсов; Б.А. Усай; ренин-ангиотензиновая система.

THE METABOLIC LOGISTICS OF STRESS, DIABETES MELLITUS AND WORKS BY BERNARDO ALBERTO HOUSSAY

© L.P. Churilov[1], V.J. Utekhin[1,2]

[1] Saint Petersburg State University, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The paper deals with redistribution of energetic and plastic resources in the organism during stress, acute phase response and diabetes mellitus. Assuming metabolic regulation is based upon balanced contradictory influences of diverse chemical signals (substrates, ions, autacoids, hormones, neurotransmitters, physiological autoantibodies) the peculiarities of insulin- and counter-insulin effects during acute and chronic adaptation under stress, acute phase response and diabetes mellitus have been discussed. The role of chronic stress and accompanying metabolic disorders has been accentuated as a basis for stress-associated diseases' development. The role of outstanding Argentinean pathophysiologist Bernardo Alberto Houssay (1887–1971) is discussed. He had devoted himself to studies of pituitary bioregulators' influence on insulin effects immediately after insulin discovery and had established in 1924 that pituitary removal is able to increase sensitivity to insulin in dogs, and developed "secondary diabetes mellitus" concept as a result of counter-insulin hormones' excess (especially hormones of adenohypophysis and the adrenal glands ("steroid diabetes"). Bernardo Alberto Houssay was really the first to experimentally prove pituitary and adrenal bioregulators to oppose the insulin effects. Bernardo Alberto Houssay has been 46 times nominated for the Nobel prize for 17 years (1931 through 1947), and finally was awarded the Nobel prize in 1947 for achievements in Physiology and Medicine for disclosing the role of pituitary in carbohydrate metabolism (he was the first ever Nobel prize winner from Latin America). The paper discusses publications by B.A. Houssay, current development of his ideas, as well as historical and biographical information on his research and his scientific school of endocrinologists-pathophysiologists in the context of his epoch, on the background of history of Argentina [3 figs, bibliography: 34 refs].

Key words: metabolism; stress; acute phase response; redistribution of resources; B.A. Houssay; rennin-angiotensin system.

Регуляция обмена веществ построена на сбалансированных противоположных влияниях химических сообщений: субстратов, ионов, аутакоидов, гормонов и нейротрансмиттеров, а по новейшим данным — и физиологических аутоантител — на различные адресаты. Инсулиновая регуляция — не исключение. Разные биорегуляторы могут оказывать на звенья сложной системы обмена глюкозы контринсулярные, то есть противоположные по отношению к действию инсулина, эффекты. В норме такая система «сдержек и противовесов» позволяет адаптироваться к меняющемуся режиму и составу питания, а также к полной стрессов изменчивой жизни, не расплачиваясь за это крайними или же стойкими отклонениями регулируемых параметров от нормы, что дает организму шанс *жить в соответствии с ситуацией* и составляет для него основу здоровья.

Так, при стрессе гормоны коркового (глюкокортикоиды) и мозгового (катехоламины) вещества надпочечников, а также гормон А-клеток панкреатических островков глюкагон, временно повышают уровень глюкозы в крови и перераспределяют этот важный энергетический ресурс, а также пластический ресурс — аминокислоты от одних органов и тканей к другим. В выигрыше при этом остаются клетки, располагающие в достатке неинсулинзависимыми транспортерами глюкозы: мозг, миокард, диафрагмальная мышца, печень и почки, половые железы, сетчатка глаза и сами надпочечники. То есть как раз те органы, от жизнеспособности которых зависит выживание и сохранение плодовитости организма при острой гипоксии, в экстремальной ситуации. Интересы скелетных мышц при этом защищены: катехоламины обеспечивают их за счет распада гликогена. В безусловном проигрыше, на голодном пайке энергетических и пластических ресурсов оказываются все виды соединительной ткани, где транспорт глюкозы сугубо инсулинозависимый. А это не только кости и хрящи, жировая ткань и дерма, но и кровь, иммунная система, лимфоидные органы, сосудистые стенки. Иначе нельзя — ресурсы надо временно и радикально перераспределить [2]. Если на вас напал тигр — вам не помогут фагоциты. Если вас атаковали злоумышленники — антителам не под силу их связать, скорее они сами вас свяжут. При стрессе, связанном с антигенной агрессией, дополнительно вмешиваются регуляторы ответа острой фазы — цитокины, защищающие в этом перераспределении интересы иммунной системы, уводя от стрессорных каналов толику энергетических и пластических ресурсов на нужды участников грядущего иммунного ответа. И все это за счет соматического сектора — то есть соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата: вот и болят при продромальном синдроме кости и суставы, лишенные энергетической подпитки и теряющие на нужды глюконеогенеза белок.

Но все это — острая адаптация. Она защитна только до тех пор, пока не становится чересчур дорогóй и опасной. Еще дарвинист Эрнест Генрих Геккель (1834–1919) назвал болезнь «*опасным приспособлением*», то есть адаптацией, не соответствующей ситуации по масштабам, месту или времени реагирования, и потому слишком затратной и чреватой вторичными нарушениями. Поэтому при физиологическом (и успешном для индивида) течении стресса последний должен не затягиваться, становясь хроническим, а заканчиваться фазой эустрессорного выхода с гиперпродукцией гормонов, направляющих потоки ресурсов обратно, на пользу и восстановление органов и тканей, временно лишенных подпитки в ходе стресса (происходит активация синтеза эндогенных опиатов и каннабиноидов, простагландинов и стимуляторов ГАМК-эргических систем). В частности, регуляторы стресса — адренокортикотропный гормон гипофиза и эндогенные опиатные пептиды гипофизарного и иного происхождения способствуют при выходе из стресса и при затяжном его течении продукции инсулина, который вместе с другими антистрессорными регуляторами обращает стрессорные метаболические сдвиги к норме. А если этого не произойдет — то обделенные органы и ткани становятся жертвами стресс-ассоциированных заболеваний разной степени тяжести — от остеохондроза до язвенной болезни, иммунодефицитных состояний и артериальной гипертензии. О стресс-ассоциированных болезнях впервые задумался Ганс Гуго Бруно Селье [6], а о перенаправлении энергетических потоков как основе антигипоксического эффекта острого стресса — первооткрыватель нейролептиков и ГАМК-эргических лекарств Анри Лабори [5], столетие со дня рождения которого патофизиологи и фармакологи отмечали в прошлом году.

Другой практически важный пример из области логистики стресса (то есть биоэкономики его транспортных потоков) — взаимоотношения инсулиновой регуляции и гипофизарного гормона роста (соматотропина или СТГ). Последний сам оказывает *острые контринсулярные* эффекты на метаболизм — снижает синтез липидов в жировых клетках и поглощение глюкозы печенью и жировой тканью, усиливает освобождение жирных кислот. В то же время он способствует синтезу инсулина и своих собственных тканевых посредников — соматомединов, которые служат инсулиноподобными факторами роста. Это позволяет в несколько отсро-

ченном и продленном режиме запустить широкий круг ростовых процессов и, главное, осуществить *продлённое инсулиноподобное* действие. Например, СТГ и инсулин оба стимулируют поглощение аминокислот рядом тканей. Вышеописанное замечательное двухфазное приспособление позволяет организму, особенно растущему или восстанавливающему ткани, усиливать свой рост и анаболизм и, в то же время не расплачиваться за это гипогликемией и снижением катаболизма [3]!

В случае, когда продукция какого-либо контринсулярного сигнала выходит из-под контроля, возможны вторичные нарушения инсулиновой регуляции, не справляющейся с такими воздействиями или исчерпывающей свой ресурс. С этим связана проблема так называемого вторичного (симптоматического) сахарного диабета.

Гипергликемией характеризуются синдром и болезнь Иценко–Кушинга и другие формы избыточного функционирования коры надпочечников, гипертироз, гиперпаратироз, гиперпродукция катехоламинов при опухоли мозгового вещества надпочечников, феохромоцитоме, сопровождаемые избытком соматотропина заболевания нижнего мозгового придатка: акромегалия и гипофизарный гигантизм. Контринсулярные регуляторы могут вызывать гипергликемию, действуя на различные звенья углеводного обмена. Так, глюкагон, катехоламины и гормоны щитовидной железы способствуют распаду гликогена, гормон роста тормозит синтез гликогена, стимулирует распад инсулина и секрецию глюкагона, гипофизарный АКТГ и надпочечниковые глюкокортикоиды повышают интенсивность глюконеогенеза в печени. Выраженная гипергликемия характерна для глюкагономы, опухоли А-клеток островков Лангерганса, секретирующей избыточное количество глюкагона. При этом отчетливы признаки энергопластической депривации инсулинозависимых тканей: гипопротеинемия, истончение кожи вплоть до мигрирующего некролитического дерматита, остеопороз [8]. При гиперкортицизме мы таким же признаком энергопластической депривации соединительной ткани считаем кожные стрии, особенно легко возникающие на фоне её системной дисплазии и выраженных стрессов (подростковая адапация, беременность, спортивные тренировки) [7].

Сам по себе острый стресс не вызывает у здорового человека сахарного диабета, однако при этом повышается потребность в инсулине. Следовательно, хотя сахарный диабет, по выражению классика канадской эндокринологии Александера Томаса Кэмерона (1882–1947), «*всегда начинается постепенно*» [4], но переход от скрытой стадии болезни, когда ресурсы, оставшиеся у β-клеток, еще достаточны, чтобы удерживать организм от гипергликемии натощак, к явной её стадии может провоцироваться именно стрессом и происходить быстро [3, 8]. Итак, те же метаболические изменения, которые в краткосрочной перспективе и ввиду своей обратимости защищают нас и позволяют выживать, в долгосрочной перспективе и без контррегуляции, обращающей их последствия, становятся источниками болезней.

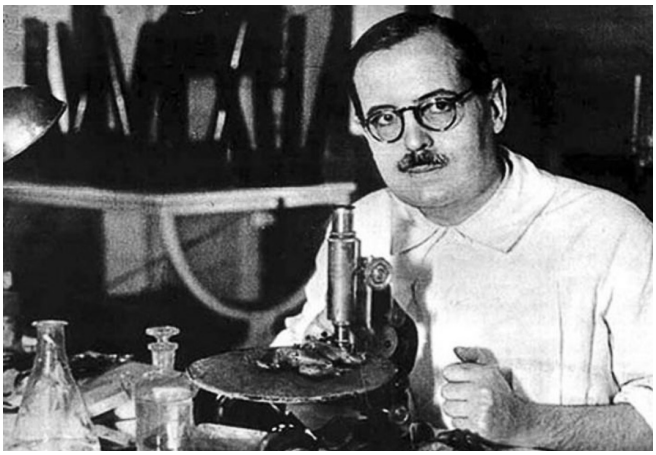


Рис. 1. Бернардо Альберто Усай [29]

Проблема вторичного сахарного диабета из-за избытка контринсулярных гормонов, особенно гипофизарных и надпочечниковых («*стероидный диабет*»), связана с пионерскими исследованиями выдающегося аргентинского ученого Бернардо Альберто Усая (1887–1971) (рис. 1), первым экспериментально доказавшего, что эти биорегуляторы действительно противостоят эффектам инсулина. Б. А. Усай родился в семье французских эмигрантов, адвоката Альберто Усая и домохозяйки Клары Лаффонт-Усай, в Буэнос-Айресе 10 апреля, 1887 г. [33]. В дружном семействе было 8 детей.

Одаренность и трудолюбие сделали Бернардо еще в детстве полиглотом и позволили по окончании престижной частной школы «Колегио Британико» в 14 лет поступить на фармацевтический факультет местного университета (1901), а в 17, закончив его, стать студентом медицинского (хотя в детстве он думал быть священнослужителем). Параллельно учебе юный Усай работал фармацевтом в больнице и успешно занимался легкой атлетикой. Феноменальная работоспособность и талант позволили ему, еще будучи студентом старших курсов медицинского факультета, стать одновременно… преподавателем факультета ветеринарного! И это в стране пастухов-гаучо, где к ветеринарии всегда предъявлялись обществом высокие требования… [29, 32–33]. Воображение студента поразили

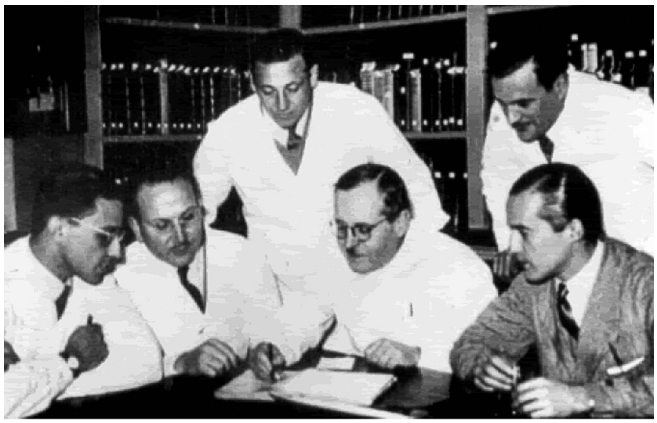


Рис. 2. Учитель с коллегами и учениками. Слева направо: Фасциоло, Муньос, Такини, Усай, Браун-Менендес и Лелуар [12]

виденные им на практике в клинической больнице пациенты с акромегалией и захватила рождавшаяся в эти годы новая отрасль биомедицины — *эндокринология*. Сам этот термин предложил молодой итальянский врач Никола Пенде (1880–1970) лишь в тот самый год, когда Б. А. Усай был на выпускном курсе (1909) и выполнял дипломную работу на тему «Изучение физиологического действия экстрактов гипофиза» [18]. В 1911 г. он удостоился искомой степени и университетской премии. После выпуска Усай начал исследовательскую работу (в Институте бактериологии, где руководил лабораторией, изучающей механизмы отравлений ядами пресмыкающихся и насекомых), но погрузился и во врачебную практику (как заведующий отделением в больнице Альвеар), а также продолжил преподавание как профессор ветеринарного факультета (с 1912 г.), а затем — медицинского (1919). Б. А. Усай (*в одном лице* фармацевт, ветеринар, врач-лечебник и экспериментатор) — тот случай в истории науки, когда гений и труженик лично создал научную школу патофизиологов и эндокринологов там, где ранее её не было. До него Аргентина, страна фермеров и торговцев, в медико-биологическом отношении была глубокой научной «провинцией», а преподавание на факультете осуществлялось практиками-совместителями, будучи достаточно утилитарным. Молодой Усай перестроил учебный процесс, сблизил клинику и теорию, создал исследовательский педагогический коллектив, а его обаяние привлекло талантливую молодежь и сверстников Усая, составивших затем мировую славу аргентинской эндокринологической и гинекологической школам (рис. 2). Это была в полном смысле слова трансляционная медицина (хотя данного модного ныне термина тогда не существовало и сами ученые не без оснований полагали, что их сфера — клиническая патофизиология), ибо в голове Усая клинические наблюдения трансформировались в экспериментальные идеи, а результаты исследований внедрялись им и учениками в клинику. И, надо отметить, что в те годы этому не препятствовали современные множественные юридические ограничения. В дальнейшем в творческом багаже Усая накопится до десятка статей дидактико-методологического характера: как правильно учить медицине, как строить медицинское образование и готовить врача-исследователя [16, 20]. Из школы Усая вышли первооткрыватели синдромов бесплодия, связанного с избыточной продукцией гипофизом пролактина: Хуан Карлос Ахумада-Сотомайор (1890–1976), Энрике Беньямин дель Кастильо (1897–1969) и Хоакин Аргонз (1898–1986); последний был не только известным гинекологом и диетологом, но и видным политиком — одно время губернатором провинции Санта-Фе (1941–43 гг.). Ближайший ученик Усая, Альфредо Бенито Бьязотти (1903–1991) внес значительный вклад во взрослую, а студент Усая — Сезар Бергада (1929–2005) — в детскую эндокринологию. По свидетельству современного аргентинского патофизиолога, ученика Усая, которого автору данной статьи (ЛПЧ) довелось знать лично, Р. Р. Родригеса, принципы, заложенные Усаем, до сих пор соблюдаются в практике преподавания высшей медицинской школы Аргентины [31]. Революционер Эрнесто Гевара де ла Серна (известный в истории как Че Гевара, 1928–1967) также учился в 1948–53 гг. на медфакультете, который, фактически, сформировали Б. А. Усай и его ученики, но в период, когда самого мэтра вынудили временно уйти оттуда из-за демократических убеждений.

Как один из первых исследователей эффектов гипофизарных вытяжек [21], немедленно после открытия инсулина Усай заинтересовался влиянием продуктов гипофиза на инсулиновую регуляцию и уже в 1924 г. заметил, что удаление этого органа резко повышает чувствительность собак к инсулину. Совместно с А. Б. Бьязотти [25], он моделировал диабет, удаляя поджелудочную железу у южноамериканских жаб и собак, и обнаружил, что проявления недуга значительно ослабевают, если у таких животных удалить еще и гипофиз (1930) [15]. С тех пор животные без поджелудочной железы и гипофиза называются в патофизиологии «*усаевскими*» а явление улучшения в течении диабета после удаления или поражения гипофиза — *синдромом Усая–Бьязотти* [32]. Аналогичный феномен бывает и при сахарном диабете у человека. Венгерский врач Йожеф Бало (1895–1979) в 1924 г. и позже — американец Р. М. Кальдер (1932) наблюдали улучшение у больных диабетом при поражении гипофиза туберкулезом или саркоидозом

[10–11]. Данное явление может воспроизводиться и при послеродовой форме гипопитуитаризма — синдроме Шихена [14]. Еще важнее то, что по мере развития диабетической микроангиопатии, при длительном плохо компенсированном сахарном диабете могут поражаться микрососуды не только почек, но и гипоталамо-гипофизарной воротной системы. По нашему мнению [3], именно это, а не только диабетическая нефропатия, как считалось ранее, лежит в основе так называемого *феномена Зуброда–Даны*: кажущегося улучшения в течении сахарного диабета и снижения потребности в инсулине при далеко зашедшей микроангиопатии (наступает гипопитуитаризм — с недостаточностью контринсулярных гормонов). Само это явление терапевт и онколог Чарльз Гордон Зуброд (1915–1999) и педиатр Джордж У. Дана (ок. 1920–1984) из США описали при диабетическом гломерулосклерозе (1951) [34].

Б. А. Усай занимался и вопросами иммунологии, физиологией и патологией дыхания и кровообращения. Так, еще в 1924 г. он опубликовал работу о взаимоотношениях щитовидной железы и иммунитета, хотя истинная аутоиммунная природа многих тиропатий стала проясняться лишь через 30 лет [28]. Вместе с учеником, Хуаном Карлосом Фасциоло (1911–1993), именно он открыл общеизвестную в настоящее время эндокринную функцию почек. В 1937 г. они доказали, что при нарушении кровоснабжения почка выделяет вещество, повышающее артериальное кровяное давление (ренин). Позже Фасциоло (рис. 2) идентифицировал и ангиотензин [12, 26]. В 1947 г. Нобелевский комитет присудил Б. А. Усаю (первому среди ученых Латинской Америки) премию в области физиологии и медицины за установление роли гипофиза в углеводном обмене, пополам с исследователями метаболизма гликогена — супругами Карлом Фердинандом Кори (1896–1984) и Герти Терезой Радниц-Кори (1896–1957) [15, 32]. Это произошло после 46 номинаций Усая на премию за 17 лет (с 1931 г.) [30] в момент, когда ученый был снят хунтой со своих академических постов и покинул кресло директора созданного им Института физиологии по политическим мотивам. Он осудил военные перевороты в стране в 1943 и 1946 гг. и вместе со 150 интеллектуалами, включая его коллег и учеников, призвал к демократии. Харизматичный и властный генерал Хуан Доминго Перон (1895–1974), основатель хустисиализма (разновидность национал-синдикализма, близкая доктрине Бенито Муссолини, но лишенная шовинистских элементов) и муж воспетой Голливудом Эвиты, заботился о престиже страны и ее науки, используя доходы, полученные Аргентиной от поставок обеим сторонам в ходе Второй Мировой войны, но делал это весьма своеобразно: финансировал программу физика Рональда Рихтера (1909–1991) по созданию национальной водородной бомбы (1951) и всего одного голоса недобрал в Международном олимпийском комитете, борясь за право организации Олимпиады-56, а от услуг всемирно известного медика Усая решил отказаться, так как тот не был перонистом [13]. Усай создал на частные пожертвования Институт экспериментальной биологии и медицины и руководил им [29, 32]; вместе с ним трудился его ученик с 1933 г., еще один будущий Нобелевский лауреат: биохимик Луис Федерико Лелуар (1906–1987), участвовавший в его исследованиях ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (рис. 2).

Премию Лелуар получил за исследования обмена молочного сахара в 1970 г. после, по крайней мере, двух безрезультатных номинаций от Усая (1962–63 гг.). В разные годы Б. А. Усай выдвинул 20 кандидатов на Нобелевскую премию по медицине или химии, среди которых оказались и многие лауреаты — Тадеуш Рейхштейн (1897–1996), Лайнус Карл Полинг (1901–1994), Северо Очоа (1905–1993), Ханс Кребс (1890–1981), Рагнар Артур Гранит (1900–1991), Винсент ДюВиньо (1901–1978), Роберт Бёрнс Вудворт (1917–1979). Впрочем, также номиированного им Уолтера Брэдфорда Кеннона (1871–1945) премией увенчать не успели. Кстати, Усай упорно пытался исправить несправедливость и трижды номинировал на премию «обойденного» в 1923 г. соавтора открытия инсулина — Чарльза Герберта Беста (1899–1978), который студентом сыграл важную роль в этом открытии, но «потерялся» для Нобелевского комитета в тени своего научного руководителя Ф. Бантинга и заведующего кафедрой Р. Маклеода [30]. Символично, что именно Бест и Усай в 1941 г. добились от нацистского режима Германии права на выезд для вдовы основоположника экспериментальной диабетологии, выходца из России, еврея Оскара Минковского (1858–1931), Марии-Йоханны Зигль-Минковски и выхлопотали для нее убежище в Аргентине, а затем — в США [9].

Только после изгнания из страны генерала Перона в 1955 г. Усай вернулся в родной университет, а с 1957 г. возглавил Национальный совет по научно-техническим исследованиям. Изучая его научный архив, поражаешься двум вещам. Во-первых, одному его удивительному предвидению: еще в 1954 г. он публикует (в соавторстве с учениками, в частности — упоминавшимся выше Р. Р. Родригесом) работу [27], где отмечает, что, хотя глюкокортикоиды — контринсулярные регуляторы, отягощающие сахарный диабет, но их высокие дозы не способ-

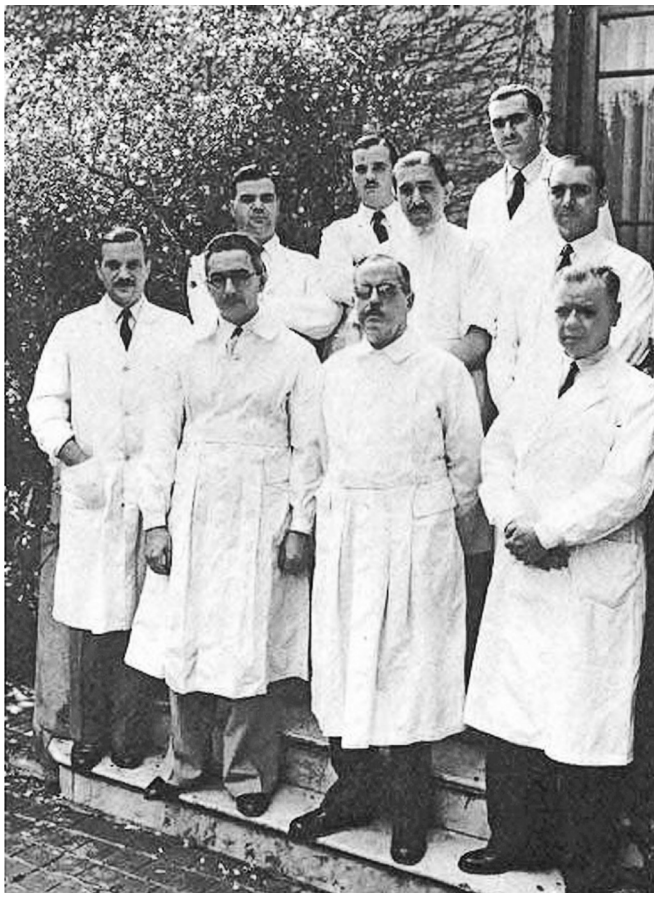


Рис. 3. Б.А. Усай (стоит в 1-м ряду второй справа) среди учеников и сотрудников на крыльце основанного ими на собственные средства и частные пожертвования, вопреки конфликту с властями Института экспериментальной биологии и медицины [29]

ствуют, а препятствуют развитию экспериментального аллоксанового диабета! Лишь теперь, после доказательства того факта, что и естественный сахарный диабет I типа, и большинство его моделей (включая аллоксановую) зависят от аутоаллергии и иммунопатологических процессов, мы можем по достоинству оценить эти данные: Усай стоял на пороге понимания аутоиммунной природы инсулинозависимого сахарного диабета за 20 лет до того, как эта гипотеза стала поддерживаться научным сообществом, по сути, получил её первые доказательства! И, во-вторых, видно, что этот ученый осознавал себя частью исторического процесса и задумывался о закономерностях формирования научных школ: его перу принадлежат более 20 историко-биографических и мемориальных статей о соратниках, о тех его учениках, кого учителю привелось пережить, о выдающихся ученых мира (например, первооткрывателе тиростата Рэе Хоскинзе) [17, 23]. Есть у него и интереснейшие работы на стыке патофизиологии и этики: о судьбе ученого и философии познания в авторитарном и тоталитарном обществе [22, 24].

Несмотря на десятки заманчивых приглашений и непростой исторический путь своей родины, патриот Аргентины, почетный профессор 15 университетов, в том числе — Гарварда, Оксфорда, Сорбонны и Кембриджа, зарубежный член академий всех ведущих научных держав Запада, Б. А. Усай никогда не работал вне своей страны и умер в её столице 21 сентября 1971 г., пережив свою супругу, химика Марию Ангелику Катан на 9 лет и воспитав с нею трех сыновей — Альберто, Эктора и Рауля [33].

Б. А. Усай оставил около 600 научных статей и книг, включая блистательный учебник физиологии человека [19]; большей частью его труды созданы на языке Сервантеса, писал он и по-французски, и по-португальски [16]. Это в какой-то степени препятствует ныне творческому освоению его наследия в научном мире, где теперь безраздельно господствует язык Шекспира.

Биография Бернардо Альберто Усая — яркое свидетельство того, что, как подчеркивал В. И. Вернадский, в науке решающую роль играют не государства, партии или организации, не уровень финансирования или хитроумные технические устройства, а выдающаяся человеческая личность [1].

Если она есть — тогда есть и наука, и научная школа (рис. 3). А если нет яркой творческой личности — то все остальные, перечисленные выше, составляющие научного прогресса порой порождают только… рутину и скуку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вернадский В. И. Вопрос о естественных производительных силах в России с XVIII по XX в. Труды по истории науки в России. М.: Наука; 1988; 333–342.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2008.
3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2007.
4. Камерон А. Т. Достижения современной эндокринологии. М.: ГИИЛ; 1948.
5. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Медицина; 1970.
6. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс; 1979.
7. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., ред. Системная патология соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2014.
8. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2004.
9. Утехин В. И., Чурилов Л..П., Гудиене В. Оскар Минковский: жизнь и вклад в становление патохимии.

Бюлл. ФЦСКЭ им. акад. В.А. Алмазова. 2013; 3: 91–103.
10. Baló J. Über Nekrosen des Hypophysenvorderlappens und ihre Folgen. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie (Stuttgart). 1924; 72: 599.
11. Calder R.M. Pituitary cachexie (Simmond's disease) treated with anterior pituitary extract. JAMA. 1932; 98: 314.
12. Editorial. Juan Carlos Fasciolo, discípulo de Houssay y descubridor de la angiotensina. Medicina (B. Aires). 2011; 71 (4): 5–7.
13. Galasso N. Perón.t. 1, Formación, ascenso y caída (1893–1995), t. 2 Exilio, resistencia, retorno y muerte (1955–1974). Buenos Aires: Ediciones Colihue; 2005.
14. Hadithi M., Toorians A., Heine R. The Houssay phenomenon, another clue to Sheehan's syndrome in a diabetic. Diabet. Med. 2002; 19 (9): 795.
15. Houssay A. The Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism and in Diabetes. Nobel Prize lecture delivered in Stockholm on December 12, 1947, in English, and reprinted in Nobel Foundation, Nobel Lectures in Physiology or Medicine. New York, 1964: 210–217.
16. Houssay B.A. A educação médica. Rev. Assoc. Med. Bras. 1957; 2 (5): 485–490.
17. Houssay B.A. Adolfe Felix Cardeza (1908–1960). Rev. Soc. Argent. Biol. 1960; 36: 67–69.
18. Houssay B.A. Estudios sobre la acción de los extractos hipofisarios. Ensay sobre la la fisología de lóbulo posterior de la hipófisis. Doctoral dissertation. Buenos Aires; 1911.
19. Houssay B.A. Fisiologia humana. Buenos Aires; 1950.
20. Houssay B.A. Formación de un investigador médico. Formación de un investigador en ciencias médicas básicas. Rev. Asoc. Med. Argent. 1961; 75: 218–221.
21. Houssay B.A. La acción fisiológica de los extractos hipofiasrios. Buenos Aires: A. Flaiban Publ, 1918.
22. Houssay B.A. La libertad académica y la investigación científica en América Latina. Rev. Invest. Clin. 1955; 7 (2): 261–283.
23. Houssay B.A. Ray Graham Hoskins (1880–1964). Rev. Soc. Argent. Biol. 1965; 41 (5): 137–138.
24. Houssay B.A. Science and morals. Rev. Asoc. Med. Argent. 1962; 76: 338–340.
25. Houssay B.A., Biasotti A. La diabetes pancreática de los porros hipofisoprivos. Revista de la Sociedad Argentina de biologia (Buenos Aires). 1930; 6: 251–296.
26. Houssay B.A., Fasciolo J.C. Secrecion hipertensora del ririon isquemiad. Boletin de la Academia nacional de medicina de Buenos Aires. 1937; 34: 342.
27. Houssay B.A., Foglia V.G., Rodriguez R.R. Production or prevention of some types of experimental diabetes by oestrogens or corticosteroids.Acta Endocrinol (Copenhavn). 1954; 17 (1–4): 146–164.
28. Houssay B.A., Sordelli A. Tiroides e inmunidad: estudio crítico y experimental. Madrid–Buenos Aires: Calpe Publ.; 1924.
29. Nicolas from Buenos Aires. Science Hero: Bernardo Houssay. URL: http://myhero.com/hero.asp?hero=B_Houssay_calasanz_AR_2009. Access date: 4.04.2015.
30. Nobel Prize Nomination Database. URL: http://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=4324. Access date: 5.04.2015.
31. Rodriguez R.R., Reyes Toso C.F. et al. Guia de actividades de fisiologia y biofisica. Buenos Aires: USAL Publ. 2006; 188 P.
32. Who named it? Ed. Enersen O.D. URL: http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1976.html. Access date: 4.04.2015.
33. Young F., Foglia V.G. Bernardo Alberto Houssay, 1887–1971. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. 1974; 20: 246–270.
34. Zubrod Ch.G., Eversole S.L., Dana G.W. Amelioration of Diabetes and Striking Rarity of Acidosis in Patients with Kimmelstiel-Wilson Lesions.N. Engl.J. Med. 1951; 245: 518–525.

REFERENCES

1. Vernadsky V.I. Vopros o estestvennykh proizvoditelnykh silakh v Rossii s XVIII po XX v Rossii [The Problem of Natural Productive Forces in Russia from XVIII to XX centures] Trudy po istorii nauki v Rossii. M.: Nauka. 1988. S. 333–342. (in Russian).
2. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Obshchaya patofiziologiya s osnovami immunopatologii [General Pathophysiology with Fundamentals of Immunopathology]. SPb.: ELBI-SPb, 2008. S.656. (in Russian).
3. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Patokhimiya. Endokrinno-metabolicheskiye narusheniya [Pathochemistry.Endocrine and Metabolic Disorders]. SPb.: ELBI-SPb, 2007. S. 768. (in Russian).
4. Cameron A.T. Dostizheniya sovremennoy endokrinologii [Progress in Modern Endocrinology]. M.: GIIL, 1948. S. 640. (in Russian).
5. Laborit A. Regulyatsiya obmennykh protsessov [Regulation of Metabolic Processes]. M.: Meditsina, 1970. S. 384. (in Russian).
6. Selye H. Stress bez distressa [Stress without Distress]. M.: Progress, 1979. S. 123. (in Russian).
7. Stroev Yu.I., Churilov L.P. (Eds) Sistemnaya patologiya soyedinitelnoy tkani [Systemic pathology of Connective Tissue]. SPb.: ELBI-SPb., 2014. S.368. (in Russian).
8. Stroev Yu.I., Churilov L.P. Endokrinologiya podrostkov [Endocrinology of Adolescents]. SPb.: ELBI-SPb, 2004. S. 380. (in Russian).

9. Utekhin V.I., Churilov L.P., Gudiyene V. Oskar Minkowski: zhizn i vklad v stanovleniye patokhimii [Oskar Minkowski: Life and his Contribution in the Process of Setting of Pathochemistry] Byull. FTsSKE im. akad. V.A. Almazova. 2013; 3: 91–103. (in Russian).
10. Baló J. Über Nekrosen des Hypophysenvorderlappens und ihre Folgen//Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie (Stuttgart). 1924; 72: 599.
11. Calder R.M. Pituitary cachexie (Simmond's disease) treated with anterior pituitary extract. JAMA. 1932; 98: 314.
12. Editorial. Juan Carlos Fasciolo, discípulo de Houssay y descubridor de la angiotensina. Medicina (B. Aires). 2011; 71 (4): 5–7.
13. Galasso N. Perón.t. 1, Formación, ascenso y caída (1893–1995), t. 2 Exilio, resistencia, retorno y muerte (1955–1974). Buenos Aires: Ediciones Colihue. 2005.
14. Hadithi M., Toorians A., Heine R. The Houssay phenomenon, another clue to Sheehan's syndrome in a diabetic. Diabet. Med. 2002; 19 (9): 795.
15. Houssay A. The Role of the Hypophysis in Carbohydrate Metabolism and in Diabetes. Nobel Prize lecture delivered in Stockholm on December 12, 1947, in English, and reprinted in Nobel Foundation, Nobel Lectures in Physiology or Medicine. New York, 1964: 210–217.
16. Houssay B.A. A educação médica. Rev. Assoc. Med. Bras. 1957; 2 (5): 485–490.
17. Houssay B.A. Adolfe Felix Cardeza (1908–1960). Rev. Soc. Argent. Biol. 1960; 36: 67–69.
18. Houssay B.A. Estudios sobre la acción de los extractos hipofisarios. Ensay sobre la la fisología de lóbulo posterior de la hipófisis. Doctoral dissertation. Buenos Aires, 1911.
19. Houssay B.A. Formación de un investigador médico. Formación de un investigador en ciencias médicas básicas. Rev. Asoc. Med. Argent. 1961; 75: 218–221.
20. Houssay B.A. La acción fisiológica de los extractos hipofiasrios. Buenos Aires: A. Flaiban Publ, 1918.
21. Houssay B.A. La libertad académica y la investigación científica en América Latina. Rev. Invest. Clin. 1955; 7 (2): 261–283.
22. Houssay B.A. Ray Graham Hoskins (1880–1964). Rev. Soc. Argent. Biol. 1965; 41 (5): 137–138.
23. Houssay B.A. Science and morals. Rev. Asoc. Med. Argent. 1962; 76: 338–340.
24. Houssay B.A. y colaboradores. Fisiologia humana. Buenos Aires, 1950.
25. Houssay B.A., Biasotti A. La diabetes pancreática de los porros hipofisoprivos. Revista de la Sociedad Argentina de biologia, Buenos Aires. 1930; 6: 251–296.
26. Houssay B.A., Fasciolo J.C. Secrecion hipertensora del ririon isquemiad. Boletin de la Academia nacional de medicina de Buenos Aires. 1937; 34: 342.
27. Houssay B.A., Foglia V.G., Rodriguez R.R. Production or prevention of some types of experimental diabetes by oestrogens or corticosteroids. Acta Endocrinol (Copenhavn). 1954; 17 (1–4): 146–164.
28. Houssay B.A., Sordelli A. Tiroides e inmunidad: estudio crítico y experimental. Madrid–Buenos Aires: Calpe Publ. 1924. 113 P.
29. Nicolas from Buenos Aires. Science Hero: Bernardo Houssay. URL: http://myhero.com/hero.asp?hero=B_Houssay_calasanz_AR_2009. Access date: 4.04.2015.
30. Nobel Prize Nomination Database. URL: http://www.nobelprize.org/nomination/archive/show people.php?id=4324. Access date: 5.04.2015.
31. Rodriguez R.R., Reyes Toso C.F. et al. Guia de actividades de fisiologia y biofisica. Buenos Aires: USAL Publ., 2006. 188 P.
32. Who named it? Ed. Enersen O.D. URL: http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1976.html. Access date: 4.04.2015.
33. Young F., Foglia V.G. Bernardo Alberto Houssay, 1887–1971. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. 1974; 20: 246–270.
34. Zubrod Ch.G., Eversole S.L., Dana G.W. Amelioration of Diabetes and Striking Rarity of Acidosis in Patients with Kimmelstiel-Wilson Lesions. N. Engl.J. Med. 1951; 245: 518–525.

◆ Информация об авторах

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологии медицинского факультета. Санкт-Петербургский государственный университет. 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8 а, оф. 111. E-mail: elpach@mail.ru.

Churilov Leonid Pavlovich — M.D., Ph.D., Chairman of Pathology Dept. Saint Petersburg State University. 8 a, office 111, 21-ya liniya, Vasilyevskiy ostrov, St. Petersburg, 199106, Russia. E-mail: elpach@mail.ru.

Утехин Владимир Иосифович — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: utekhin44@mail.ru.

Utekhin Vladimir Iosiphovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic physiology courses immunopathology and Medical Informatics. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: utekhin44@mail.ru.

УДК: 616-006.6

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Р.И. Глушаков[1], О.В. Власьева[2], И.В. Соболев[3], С.Н. Прошин[1], Н.И. Тапильская[1]

[1]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2]ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;
[3]ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Резюме. Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных новообразований различных локализаций, в целом выживаемость по целому ряду нозологических форм остается неудовлетворительной. Не вызывает сомнений прогностическое значение клинической стадии заболевания, однако в каждом конкретном случае корреляция между стадией заболевания и его исходом большей частью вероятностная, но не абсолютная. Существующие на сегодняшний день лабораторные и патоморфологические методы оценки степени риска течения и рецидива опухолевого процесса у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, низкоэффективны, недостаточны и в большинстве случаев способны констатировать некую степень риска без возможностей лекарственной коррекции. В середине прошлого столетия гипотиреоз был обозначен как фактор риска развития некоторых злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы, что на несколько десятилетий стало неопровержимым тезисом клинической онкологии. Однако на рубеже веков достижения молекулярной биологии поставили под сомнения многие существующие догмы экспериментальной и клинической онкологии. Продемонстрирована экспрессия рецепторов тиреоидных гомонов (ТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ) практически во всех тканях человеческого организма. Негеномные механизмы действия ТГ включают активацию тиреоидными гормонами через клеточную поверхность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и серин-треониновой киназы (Src-киназы), тем самым способствуют ангиогенезу, клеточной пролиферации и миграции клеток. *Цель исследования.* Исследовать, является ли тиреоидный статус у больных со злокачественными новообразованиями независимым прогностическим фактором ответа на лечение и риска развития рецидива.

Ключевые слова: негеномные эффекты тиреоидных гормонов; индуцированный гипотиреоз.

THYROID STATUS AS PROGNOSTIC MARKER IN ONCOLOGY

© R.I. Glushokov[1], O.V. Vlaseva[2], I.V. Sobolev[3], S.N. Proshin[1], N.I. Tapil'skaya[1]

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;
[2]Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;
[3]Saint Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care, Russia

Abstract. In spite of advances in the treatment of malignant tumors of various localizations, in general, the survival rate for a variety of clinical entities remains unsatisfactory. There is no doubt that the predictive value of clinical stage of disease is very valuable. However in each particular case the correlation between the stage of disease and its outcome is rather probable than absolute. The current laboratory and pathological methods of risk assessment of course and recurrence of tumor in patients suffered from malignancies are not always sufficient, adequate and in most cases are able to ascertain a certain degree of risk without dosage adjustment possibilities. In the middle of the last century hypothyroidism was recognized as a risk factor for the development of certain malignancies, such as breast cancer, that has for several decades thesis conclusive clinical oncology. However at the turn of the century advances in molecular biology have called into question many of the existing dogma of experimental and clinical oncology. The review presents data about nongenomic properties of thyroid hormones (TH). Extracellular domains of integrin αVβ3, which is cell adhesion protein, are entrance for nongenomic way of TH. Binding of TH to αVβ3 results in activation of mitogen-activated protein kinase (fosfatidil-inositol-3-kinase). The finale effects of TH nongenomic action are cell proliferation, angiogenesis, migration of cells and elevated expression of tissue specific inflammatory genes. The clinical studies presented here trace pattern between increase in response to treatment and increase in survival of cancer patients with hypothyroid condition.

Key words: nongenomic effects of thyroid hormone; induced hypothyroid state.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИМИ ЭФФЕКТЫ

Негеномные эффекты тиреодных гормонов

Несмотря на то что отдельные сообщения о влиянии тиреоидных гормонов на безъядерные клетки человеческого организма были описаны еще в 60-х годах XX века, детальный механизм негеномных эффектов описан в 1998 году H.-Y. Lin с соавт. на эффекте потенцирования тироксином действия гамма-интерферона, заключающегося в усилении экспрессии HLA-DR [12]. К настоящему времени определены различные изоформы ядерных рецепторов ТГ (α1, α2, β1) и фермента внутриклеточного метаболизма ТГ дейодиназы (3 изофомы), экспрессия которых является ткане- и органоспецифичной [23]. Стимуляция определенной изоформы рецепторов ТГ различается по конечному действию, достигая в некоторых случаях противоположных эффектов [12]. Также дейодиназа 3-го типа (DIO3) обеспечивает совершенно другой метаболизм ТГ внутри клетки: катализирует дейодинацию одного атома йода при переводе тироксина (T_4) не в 3,5,3'-трийодо-L-тиронин (T_3), а в обратный (реверсивный) T_3, в отличие от DIO 1-го и 2-го типов. Эндометрий, плацента, фетальные ткани и органы женской репродуктивной системы являются единственными тканями, в которых в норме экспрессируются высокие уровни DIO3 [17]. В конце XX века были открыты и впоследствии изучены ненгеномные механизмы действия ТГ, начало которым дали рецепторы плазматических мембран для T_3 и T_4, расположенные на интегрине αVβ3. Данный интегрин экспрессируется на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эпителия и эндотелия, обеспечивая взаимодействие между клетками, а также лейкоцитов с биологическими поверхностями, таким образом, представая в виде интегратора, образующего мост между внутриклеточным актиновым скелетом и микроокружением внеклеточного матрикса [29].

Проонкогенное действие тиреоидных гормонов

Негеномные механизмы действия ТГ впервые описаны Davis с соавторами [12]. Они включают активацию тиреоидными гормонами через клеточную поверхность активацию митоген-активируемой протеин-киназы (MAPK), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и серин-треониновой киназы (Src-киназы), тем самым способствуют ангиогенезу [11], клеточной пролиферации [10] и миграции клеток [15]. Активация MAPK-зависимых путей трансдукции сопровождается последующим фосфорилированием специфических сериновых протеаз нуклеопротеинов. Например, фосфорилирование серина (Ser-142) в β1-изоформе рецептора ТГ приводит к сбрасыванию корепрессорных белков и связыванию с коактиваторами, что изменяет транскрипционную активность (дерепрессию) рецептора [8]. Немаловажным для гормонально-зависимых процессов является способность ТГ при воздействии на клеточную мембрану через специфическое фосфорилирование серина (Ser-118) активировать α-изоформу рецептора к эстрогену (ERα) без специфического лиганда (эстрогенов) [33]. Одним из конечных внутриклеточных эффектов негеномного действия ТГ является активация транскрипции специфических генов, таких как *ZAKI-4* [6] и 1α-изоформы индуцированного гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor, *HIF-1α*). Ген *ZAKI-4* является важным регулятором клеточного роста, метаболизма и выживания. Ген *HIF-1α*, являясь ключевым медиатором клеточного гомеостаза кислорода, контролирует передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие, так и взаимодействие клетка — субстрат [32]. ТГ, особенно в избыточных концентрациях, обладают мощным проангиогенным эффектом: вызывают формирование новых сосудов, активируют синтез тубулина в эндотелиоцитах микрососудов, способствуют активации транскрипции гена фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) [12]. Миграция клеток является патогенетическим механизмом опухолевой прогрессии, причем роль ТГ в данном процессе немаловажна. Активность полимеризации актинового цитоскелета, обеспечивающего миграционную способность клетки, является тиреоид-зависимым процессом [4, 31]. Количество актиновых нитей положительно коррелирует со способностью клетки связываться с сопровождающими молекулами клеточной поверхности и образовывать клеточные контакты. Следует отметить, что многие запрограммированные процессы миграции клеток в эмбриогенезе задерживаются или полностью отсутствуют при гипотиреоидном состоянии [15].

Провоспалительное действие тиреоидных гормонов

Установлено, что T_3 в дозозависимой манере стимулируют экспрессию тканеспецифичных провоспалительных генов: циклооксигеназы 2-го типа (*COX2*), матриксной металлопротеиназы 9-го типа (*ММП9*), 11β-стероиддегидрогиназы (*11βHSD1*) в клетках мезотелия яичников, фибриногена, ткане-

вого активатора плазминогена при сверхэкспрессии TRα в гепатоцитах [30]; гаптоглобина, орозомукоида и интерлейкина в фибробластах кожи человека [21]; липополисахарид-связывающего протеина и рецептора липополисахарида в адипоцитах человека [34]. Учитывая провоспалительную особенность действия ТГ предполагается, что хронический гипертиреоз может способствовать возникновению хронической неактивной воспалительной реакции, которая делает клетки более восприимчивыми к малигнизации [3]. Что касается активации ТГ матриксных металлопротеиназ, то данные ферменты в здоровых растущих и регенерирующих тканях играют ведущую роль в ангиогенезе, растворяя стромальные элементы, они тем самым прокладывают путь для растущих капилляров. Сверхэкспрессия матриксных металлопротеиназ, отмечающаяся при опухолевом процессе, обеспечивает ангиогенез и в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту [35].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕННОГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

Роль индуцированного гипотиреоза при специфическом проивоопухолевом лечении

Особенности эмбрионального развития щитовидной железы (ЩЖ) делают ее уязвимой в отношении множества инфекционных и ятрогенных (медикаментозных) агентов, что проявляется в индукции аутоиммунного тиреоидита, сопровождающегося деструкцией структурных элементов ЩЖ, снижением эндокринной функции и неизбежным исходом в гипотиреоз. Индукция аутоиммунного тиреоидита с последующим исходом в гипотиреоз один из наиболее частых эффектов иммуностимуляторов и -модуляторов, в частности интерлейкина-2 (ИЛ-2). Противоопухолевая терапия ингибиторами тирозинкиназы также часто приводит к снижению функции ЩЖ: от 14 до 85%, по данным разных авторов [5, 20]. Клинические эффекты от влияния иммунотерапии ИЛ-2 и интерферона-2α на функцию ЩЖ были продемонстрированы еще в 1990 году на небольшой группе больных почечноклеточным раком и меланомой (n=13) [24]. В данном наблюдении автор указал, что у 6 пациентов с индуцированным нарушением функции ЩЖ получен ответ на лечение в виде стабилизации заболевания или частичного ответа, а также отмечался более длительный безрецидивный период и общая выживаемость у пациентов с гипотиреозом. В описанном Weijl N. I. с соавт. подобном клиническом наблюдении 15 онкологических больных, получающих иммунотерапию ИЛ-2 и LAK (lymphokine-activated killer cells), у 5 из 7 пациентов с индуцированным гипотиреозом была достигнута полная (n=1) или частичная (n=4) ремиссия [36]. Ретроспективный анализ, выполненный Nelson et al. (2006) на 155 больных первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, диагностированным в период с 1989 по 1997 гг (Кливленд, Огайо, США), продемонстрировал, что тиреоидный статус коррелирует с исходами лечения. Так, у 75 пациентов с индуцированным в результате воздействия цитостатиков или имеющимся до начала терапии лабораторно подтвержденным гипотиреозом зарегистрирована более длительная продолжительность безрецидивного периода и достигнута более высокая выживаемость, а также более низкий риск развития рецидива (ОР 0,49; 95% ДИ 0,28–0,88, p=0,02) и смерти от злокачественного новообразования (ОР 0,30; 95% ДИ 0,17–0,52, p<0,001) [22]. В исследовании Wolter P. с соавт. при лечении ингибиторами тирозинкиназы больных почечноклеточным раком после окончания терапии сунитинибом у 28 из 40 пациентов (70%) выявлен индуцированный гипотиреоз, причем только 13 пациентов получали заместительную гормональную терапию тироксином. В данном исследовании продемонстрирована положительная корреляционная связь между развитием индуцированного гипотиреоза и положительным ответом на терапию: зарегистрировано достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (10,3 и 3,6 месяцев) и общей выживаемости (18,2 и 6,6 месяцев) достоверно у гипотиреоидных и эутиреоидных пациентов соответственно [37]. В австралийском исследовании, выполненном с 2006 по 2008 гг., у 30 (36,1%), из 87 пациентов в возрасте от 44 до 86 лет, получавших ингибиторы тиррозин-киназы (сунитиниб и сорафениб) по поводу метастатического рака почки, через 2 месяца после начала противоопухолевой терапии выявлен индуцированный гипотиреоз. Также нарушение функции ЩЖ отмечалось у 5 (6,1%) пациентов до начала лечения. К моменту оценки результатов лечения гипотиреоз, в том числе и субклинический (при уровне ТТГ более 3,77 μM/mL), диагностирован у 53 пациентов (32 из группы сунитиниба, 21 из группы сорафениба). Уровень объективных ответов (по критериям RECIST) был достоверно выше в гипотиреоидной группе по сравнению с эутиреоидной (28,3 и 3,3% соответственно, p<0,001). Многоступенчатый анализ и ранжирование по времени развития индуцированного гипотиреоза продемонстрировал, что медиана времени без прогрессирования была также выше в гипотиреоидной группе по сравнению с эутиреоидной: 17,0 и 10,4 месяцев соответственно (p<0,29) в группе больных, где гипотиреоз развился во время лечения, и 17,0 и 10,8 месяцев соответственно (p<0,65) во всей гипотиреоидной группе. Медиана

общей выживаемости в эутиреоидной группе составила 13,9 месяцев, в гипотиреоидной группе в момент публикации данных — не достигнута. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что уровень ТТГ может быть достоверным прогностическим маркером последующего течения заболевания и ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы [28]. Также у пациентов с метастатическим раком почки, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб), гипотиреоидная подгруппа (n=66), демонстрировала более высокий уровень объективного ответа на лечение (49,2%) и более высокие значения медианы времени до прогрессирования в сравнении с эутиреоидной группой: 16 и 6 месяцев (p=0,032) соответственно [25]. Некоторый ответ на вопрос о необходимости медикаментозной коррекции гипотиреоза у онкологических больных предоставляется в исследовании Sabatier et al. Это проспективное исследование, в котором принимали участие 102 больных раком почки с неизмененной функцией ЩЖ в момент начала лечения, впоследствии получавших 6-месячный курс сунитиниба. После окончания лечения у 54 пациентов (65%) отмечалась дисфункция ЩЖ. 95% пациентов с повышением ТТГ получали тироксин в индивидуально подобранной стартовой дозе, при этом медиана времени до прогрессирования достоверно не отличалась: 18,9 месяцев и 15,9 для гипотиреоидной и эутиреоидной групп (p=0,94) соответственно [27].

В настоящее время проблема индукции медикаметозного гипотиреоза у онкологических больных даже в паллиативном варианте терапии является довольно неоднозначной с точки зрения медицинской этики. Однако в 2003 году Hercbergs с соавторами сообщили, что индуцированный гипотиреоз легкой степени путем нарушения гормонообразования, полученного введением пропилтиоурацила, в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию [16]. В 2005 году совершенно идентичное по дизайну исследование было воспроизведено в Израиле с получением равнозначных результатов. Медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно выше в гипотиреоидной группе (5,0 и 2,7 месяца соответственно, p=0,002), а 6-месячные показатели времени без прогрессирования составили 33 и 0% в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [19]. Ashur-Fabian O. с коллегами представили клинический случай полного ответа мультиформной глиобластомы высокой степени злокачественности после индукции гипотиреоза путем перорального применения пропилтиоурацила в дозе 600 мг в день в сочетании с противоопухолевым лекарственным лечением: безрецидивный период после первой линии химиотерапии составил 2,5 года, выживаемость 4,5 года [2].

ВЫВОДЫ

1. Проонкогенные свойства тиреоидных гормонов опосредованы за счет их негеномных эффектов.
2. Тиреоидный статус у больных со злокачественными новообразованиями является независимым прогностическим фактором ответа на лечение и риска развития рецидива.

Контраверсии

Учитывая значимую роль йодотиронинов в нейрогенезе и метаболизме нейральных тканей, даже субклиническая недостаточность эндокринной функции ЩЖ является фактором риска развития нервно-психических заболеваний. В настоящее время получено достаточно клинических и эпидемиологических данных того, что субклинический гипотиреоз является фактором риска развития и прогрессирования депрессии и других биполярных расстройств личности [7, 13]. Поэтому вопрос качества жизни онкологических больных с нарушением функции ЩЖ в настоящее время открыт. С другой стороны, гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся кардиоваскулярных заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [14]. Также в настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие влияние тиреоидного статуса на пятилетнюю выживаемость онкологических больных, поэтому, возможно, при последующей оценке влияния уровня гормонов ЩЖ на выживаемость онкологических больных мы получим «перекачивание причин смерти» за счет увеличения смертности от кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlson I.B. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. Reprod. Biomed. Online. 2009; 18 (3): 337–347.
2. Ashur-Fabian O., Blumenthal D.T., Bakon M. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature. Anticancer Drugs. 2013; 24 (3): 315–323.
3. Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. Cancer Cell. 2005; 7: 211–217.

4. Billon N., Terrinoni A., Jolicoeur C. Roles for p53 and p73 during oligodendrocyte development. Development. 2004; 131: 1211–1220.
5. Brown R.L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. Target Oncol. 2011; 6 (4): 217–226.
6. Cao X., Kambe F., Moeller L.C. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts. Mol. Endocrinol. 2005; 19 (1): 102–112.
7. Carvalho A.F., Dimellis D., Gonda X. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review.J. Clin. Psychiatry. 2014; 75 (6): 578–586.
8. Cohen K., Ellis M., Khoury S. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via αvβ3 integrin. Mol. Cancer Res. 2011; 9 (10): 1385–1394.
9. Crile G. Jr. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer. 1957; 10 (6): 1119–1137.
10. Davis F.B., Tang H.Y., Shih A. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. Cancer Res. 2006; 66 (14): 7270–7275.
11. Davis F.B., Mousa S.A., O'Connor L. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. Circ. Res. 2004; 94 (11): 1500–1506.
12. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. Thyroid. 2013; 23 (12): 1503–1509.
13. Demartini B., Ranieri R., Masu A. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study.J. Nerv. Ment. Dis. 2014; 202 (8): 603–607.
14. Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. Front. Horm. Res. 2014; 43: 45–56.
15. Farwell A.P., Dubord–Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z., Leonard J.L. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. Brain Res. Dev. Brain Res. 2005; 154 (11): 121–135.
16. Hercbergs A.A., Suh J.H., Lee S. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. Anticancer Res. 2003; 23 (1B): 617–626.
17. Huang S.A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. Thyroid. 2005; 15 (8): 875–881.
18. Humphrey L.J., Swerdlow M. The relationship of breast disease to thyroid disease. Cancer. 1964; 17: 1170–1173.
19. Linetsky E., Hercbergs A.A., Dotan S. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas. Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology: Edinburgh, U. K. 2005.
20. Lodish M.B., Stratakis C.A. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. Endocr. Relat. Cancer. 2010; 17 (3): 233–244.
21. Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Walker R.L. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90 (2): 936–943.
22. Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006; 132 (10): 1041–1046.
23. Rae M.T., Gubbay O., Kostogiannou A. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92 (1): 322–327.
24. Reid I., Sharpe I., McDevitt J. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin-2 and interferon-2 alpha. Br.J. Cancer. 1991; 64 (5): 915–918.
25. Riesenbeck L.M., Bierer S., Hoffmeister I. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. World J. Urol. 2011; 29 (6): 807–813.
26. Russfield A.B. Histology of the human hypophysis in thyroid disease-hypothyroidism, hyperthyroidism, and cancer. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1955; 15 (11): 1393–1408.
27. Sabatier R., Eymard J.C., Walz J. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? Ann. Oncol. 2012; 23 (3): 714–721.
28. Schmidinger M., Vogl U.M., Bojic M. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? Cancer. 2011; 117 (3): 534–544.
29. Schwartz M.A. Integrin signaling revisited. Trends Cell Biol. 2001; 11: 466–470.
30. Shih C., Chen S., Yen C. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. Endocrinology. 2004; 145: 2804–2814.
31. Siegrist-Kaiser C.A., Juge-Aubry C., Tranter M.P. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel extranuclear action of thyroid hormone. J. Biol. Chem. 1990; 265: 5296–5302.
32. Smith T.G., Roblins P.A., Ratelife P.J. The human side of hypoxia-inducible factor. Brit.J. Haemot. 2008; 141: 325–334.

33. Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. Endocrinology. 2004; 145: 3265–3272.
34. Viguerie N., Millet L., Avizou S. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone.J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 630–634.
35. Wang X., Page-McCaw A. A matrix metalloproteinase mediates long-distance attenuation of stem cell proliferation.J. Cell Biol. 2014; 206 (7): 923–936.
36. Weijl N.I., Van der Harst D., Brand A. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment.J. Clin. Oncol. 1993; 11 (7): 1376–1383.
37. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). ASCO Meeting Abstracts. 2008.

◆ Информация об авторах

Глушаков Руслан Иванович — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Власьева Ольга Валерьевна — ординатор, отделение онкологи. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: olgavlaseva@yandex.ru.

Соболев Иван Викторович — врач-онколог, отд. гинекологии. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 а, литера А. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Тапильская Наталья Игоревна — д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Glushakov Ruslan Ivanovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of pharmacology.
St. Petersburg State Pediatric Medical University.
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Vlaseva Olga Valerievna — Resident doctor.
Department of oncology. Russian
Medicomilitary Academy. 6, Academika Lebedeva St.,
St. Petersburg, 194044, Russia.
E-mail: olgavlaseva@yandex.ru.

Sobolev Ivan Viktorovich — Oncologist, Department of gynecology. St. Petersburg Clinical Research Center
of Specialized Types of Medical Care. 68 a, block A, Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochniy, 197758, Russia.
E-mail: sobol548@inbox.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology.
St. Petersburg State Pediatric Medical University.
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Tapil'skaya Natalya Igorevna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology.
St. Petersburg State Pediatric Medical University.
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

УДК: 614.23

ОРГАНИЗАЦИЯ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В СПБГПМУ

© А. В. Гостимский, Ю. В. Кузнецова, О. В. Лисовский

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 января 2007 г. № 30 к участию в оказании медицинской помощи гражданам допускаются студенты, успешно прошедшие теоретическую подготовку и имеющие практические навыки, приобретенные на муляжах (фантомах). В 2013 году с целью внедрения инновационных форм обучения в СПбГПМУ образован Центр современных образовательных технологий. Для освоения всех необходимых манипуляций в Центре созданы специальные фантомно-симуляционные классы. С целью установления необходимого количества повторов в ходе обучения практическим навыкам анализированы результаты обучения 252 студентов 5-го курса педиатрического факультета. Выявлено, что для отличного освоения студентами 5-го курса медицинских манипуляций требуется не менее 5 повторов каждым обучающимся с обязательной коррекцией преподавателем или обратной связью симулятора. Для овладения алгоритмом помощи требуется не менее 7 повторов клинического сценария, при этом достаточно 1–2-кратного непосредственного участия, остальные повторы студент может наблюдать и участвовать в обсуждении ошибок. Внедрение фантомно-симуляционных тренингов для студентов не только повышает интерес к обучению, но и дает возможность неоднократно выполнить любую медицинскую манипуляцию или диагностическую процедуру без риска для больного, а в дальнейшем уверенно применить свои навыки во время производственной практики. Использование симуляторов, манекенов, фантомов и муляжей позволяет не только овладеть различными врачебными навыками каждому студенту, но и выработать умение взаимодействовать друг с другом и работать в одной команде, моделируя реальные условия. Возможность многократного повторения одного и того же сценария позволяет доводить овладение навыками до автоматизма.

Ключевые слова: симуляционное обучение; фантомные комплексы; тренинги для студентов-медиков.

ORGANIZATION OF A SIMULATION STUDY IN SPBSPMU

© A. V. Gostimskiy, Yu. V. Kuznetsova, O. V. Lisovskiy

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. In accordance with the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from January 15, 2007 N 30 to participate in the delivery of health care to citizens admitted students who have successfully completed the theoretical training and have practical skills acquired on models (phantoms). In 2013, in order to introduce innovative forms of learning SPbGPMU formed Center of modern educational technologies. For the development of all necessary manipulations in the Centre created a special phantom-simulation classes. In order to establish the required number of repetitions in the course teaching practical skills learning outcomes analyzed 252 5th year students of pediatric faculty. It was found that a great development of the 5th year students of medical procedures require at least 5 repetitions of each student with a teacher or a mandatory correction loop simulator. To master the algorithm requires the help of at least 7 repeats the clinical scenario, with enough 1–2 times the direct participation of the remaining repetitions of the student can observe and participate in the discussion of errors. The introduction of phantom-simulation training for students not only increases the interest in learning, but also makes it possible to repeatedly perform any medical procedures or diagnostic procedure without risk to the patient, and subsequently apply their skills confidently during practical training. Using simulators, mannequins, phantoms and dummies can not only master the different skills each student physicians, but also to develop the ability to interact with each other and work as a team by simulating real conditions. The possibility of multiple repetition of the same scenario allows you to bring the mastery of skills to automaticity.

Key words: simulation study; phantom complexes; trainings for medical students.

Федеральный государственный образовательный стандарт 3-го поколения предполагает формирование у выпускников медицинских вузов различных компетенций[1,2]. Необходимой составляющей частью компетенций являются практические навыки. Окончательное освоение практических навыков возможно лишь в ходе практической деятельности врача. Однако использование пациентов в ходе обучения студентов противоречит морально-этическим и правовым нормам современного общества. С другой стороны, внедрение в образовательный процесс фантомов, имитаторов и роботов-симуляторов позволяет многократно отрабатывать различные манипуляции без вреда для пациентов [3, 4, 5]. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 января 2007 г. № 30 к участию в оказании медицинской помощи гражданам допускаются студенты, успешно прошедшие теоретическую подготовку и имеющие практические навыки, приобретенные на муляжах (фантомах). В 2011 году в СПбГПМУ создана кафедра общей медицинской практики для преподавания дисциплины учебная практика с обязательным использованием фантомно-симуляционного оборудования для студентов 1-го курса и симуляционного цикла в ходе постдипломной подготовки для всех специальностей. В 2013 году с целью внедрения инновационных форм обучения образован Центр современных образовательных технологий. Сформирован перечень практических навыков, которым обязан владеть каждый выпускник [1, 2]. Для освоения всех необходимых манипуляций в Центре созданы специальные фантомно-симуляционные классы.

Класс ухода за больным позволяет отрабатывать навыки катетеризации мочевого пузыря, выполнения различных видов клизм, постановки желудочных зондов. На полноростовом манекене проводятся занятия по уходу за пожилыми пациентами. Обучающиеся осваивают технику обработки пролежней, уход за кишечной стомой, гастростомой, трахеостомой, кормление пациентов через зонд и гастростому.

Класс «процедурный кабинет» используется для обучения всем видам инъекций (внутрикожных, подкожных, внутримышечных, внутривенных), внутривенных инфузий, разведения антибиотиков. Обязательным требованием является знание и соблюдение санитарно-эпидемиологических требований при работе в процедурном кабинете.

В *классе по отработке диагностических навыков* возможно обучение аускультации с использованием имитаторов звуков легких и сердца в норме и при различных заболеваниях у взрослых, детей и новорожденных.

Обучение пальпации молочных желез проводится на тренажере, симулирующем доброкачественные и злокачественные новообразования молочных желез, метастазы в лимфатические узлы. На тренажере проводится обучение самообследованию молочных желез.

Класс первичной реанимации оборудован манекенами для обучения навыкам сердечно-легочной реанимации взрослых и детей разного возраста с обратной связью, позволяющей контролировать правильность выполнения манипуляций. Отработка техники неотложной помощи при попадании инородного тела в дыхательные пути проводится на манекенах взрослого и детей разного возраста.

Классы расширенной реанимации разделены по тематике проводимых занятий. Одной из составляющих успешных реанимационных мероприятий является обеспечение проходимости дыхательных путей. Обучение проводится на тренажерах для отработки интубации и манипуляций на верхних дыхательных путях у новорожденных, детей разного возраста и взрослых. Обучающиеся выполняют тройной прием Сафара, устанавливают воздуховод, проводят искусственную вентиляцию легких с помощью карманных масок, мешка Амбу, овладевают техникой постановки ларингеальной маски и эндотрахеальной трубки. Отрабатывается техника коникотомии.

Важным навыком в ходе реанимационных мероприятий является быстрое распознавание и лечение аритмий. Симуляция нарушений работы сердца производится на полноростовом манекене. На нем отрабатывается техника подключения аппарата ЭКГ, алгоритм расшифровки ЭКГ, тактика оказания неотложной помощи при различных видах аритмии.

Обучение навыкам дефибрилляции проводится на полноростовых манекенах взрослых и детей с использованием учебных дефибрилляторов, в том числе автоматического внешнего дефибриллятора.

Класс акушерства и неонатологии оснащен полноростовым манекеном с 2 манекенами ребенка. На манекене беременной проводится обучение приемам Леопольда–Левицкого. Электронное управление родовым процессом позволяет проводить тренинги по следующим сценариям: физиологические роды, дистоция плечиков (перелом ключицы),

[1] Приказ Министерства образования и науки РФ № 1118 от 08.11.2010 «Об утверждении и введении в действие федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060101 Лечебное дело (квалификация (степень) «специалист»)».

[2] Приказ Министерства образования и науки РФ № 1122 от 08.11.2010 «Об утверждении и введении в действие федерального государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060103 Педиатрия (квалификация (степень) «специалист»)»

преждевременные роды, роды в ягодичном предлежании, родоразрешение при гестозе, выпадение пуповины в родах, гипотоническое кровотечение, выполнение расширенных реанимационных мероприятий роженице.

На интерактивном компьютерном манекене родов Simone отрабатываются навыки ведения физиологических родов, наложения вакуум-экстрактора, акушерских щипцов. Каждый сценарий сопровождается на мониторе электрокардиограммой плода и партограммой. Для обеспечения нужного течения родов можно изменять положение роженицы, назначать лекарства, выполнять вскрытие плодного пузыря.

На манекенах новорожденных проводятся симуляционные тренинги по первичной реанимации и расширенной реанимации новорожденных. Отрабатываются навыки искусственной вентиляции легких, непрямого массажа сердца, интубации трахеи, катетеризации пупочной вены, медикаментозной терапии в неотложных ситуациях. Проводится обучение заменному переливанию крови при гемолитической болезни новорожденных.

В *классе отработки хирургических навыков* проводится обучение базовым хирургическим навыкам (завязывание узлов, наложение и снятие кожных швов, выполнение лапаротомии и послойное ушивание раны), пункции и дренированию пневмо- и гемоторакса, наложению кишечного шва, трахеостомии, аппендэктомии.

Класс ангиографии оборудован компьютерным симулятором для отработки навыков проведения эндоваскулярных процедур. Симулятор позволяет проводить индивидуальные и групповые занятия и включает в себя модули по обучению вмешательствам на сонных, почечных, бедренных, подвздошных артериях, артериях головного мозга, сердце.

В *классе неотложной помощи при травме* расположены 2 полноразмерных манекена и набор для имитации травм: переломы, ожоги, ранения грудной и брюшной полости, раны конечностей. С их помощью отрабатываются различные способы остановки кровотечения, неотложная помощь при открытом и клапанном пневмотораксе, техника транспортной иммобилизации с помощью шин и подручных материалов.

Класс нейрохирургии оборудован фантомным нейрохирургическим комплексом для отработки операций при гидроцефалии, кистах головного мозга, сосудистых мальформациях, нейровизуализации различных внутричерепных состояний, а также удаления межпозвонковых дисков, лечения сосудистых заболеваний спинного мозга.

«Умный» компьютерный класс представлен системой связанных между собой электронных устройств: информация отображается на интерактивной доске и компьютерах обучающихся. Используется для проведения семинаров с большим количеством иллюстративного материала (рентгенограмм, томограмм и т. д.).

Класс для отработки навыков командной работы с видеорегистрацией используется для отработки алгоритмов оказания неотложной помощи. Разработаны сценарии, позволяющие отработать как практические навыки врача, так и ход диагностического и лечебного процесса, навыки работы в команде.

Симуляционное обучение позволяет многократно отрабатывать манипуляции, способствуя доведению навыков до автоматизма. С целью установления необходимого количества повторов в ходе обучения практическим навыкам анализированы результаты обучения 252 студентов 5-го курса педиатрического факультета. В начале тренинга преподаватель показывал правильное выполнение манипуляций: тактильной стимуляции, обеспечения проходимости дыхательных путей, искусственной вентиляции легких с помощью мешка Амбу, непрямого массажа сердца. Студенты разделены на группы (по 42 человека в каждой). В 1-й группе каждая манипуляция отрабатывалась каждым студентом по 3 раза (n=3), во второй — 5 раз (n=5), в третьей — 7 раз (n=7), в четвертой — 9 раз (n=9), в пятой — 11 раз (n=11), в шестой — 13 раз (n=13). Преподаватель следил за выполнением навыков, в 1, 2, 3-й группах исправлял допущенные ошибки. В 4, 5, 6-й группах преподаватель не корректировал действия студентов.

Затем преподаватель объяснял алгоритм реанимации новорожденных, после чего студенты разделялись на команды по 3 человека и отрабатывали алгоритм по типовому клиническому сценарию, одинаковому для всех (табл. 1). При этом выполняли сценарий 3 участника, остальные наблюдали за его ходом и участвовали в дебрифинге (обсуждении ошибок) сразу после его окончания. Всего клинический сценарий был повторен 13 раз, состав участников каждый раз менялся. В ходе сценария проводилась оценка по разработанному протоколу с выставлением баллов (табл. 1).

В пунктах 2, 3, 5, 7 оценивались практические навыки (от 0 до 2 баллов) с последующим расчетом среднего балла. Пункты 2–11 представляли собой правильный алгоритм, каждое действие которого приносило обучающимся от 0 до 2 баллов. Возможный суммарный балл за весь сценарий составлял от 0 до 22 баллов.

У студентов 1-й группы, повторившей манипуляции 3 раза, средний балл при прохождении клинического сценария составил 1,3±0,21. У обучающих-

Таблица 1

Расчет баллов за выполненные манипуляции

Действия	Выполнено неправильно и не вовремя	Выполнено неправильно или не вовремя	Выполнено правильно и вовремя
1. Работа в команде (участники между собой распределили роли)	0	1	2
2. Начат отсчет времени, убраны все мокрые одеяла, ребенка обтерли и провели тактильную стимуляцию в течение первых 30 с	0	1	2
3. Голове новорожденного придали правильное положение, провели отсасывание изо рта и носа с помощью груши в течение первых 30 с	0	1	2
4. В течение 6 с проведена оценка ЧСС	0	1	2
5. Начата ИВЛ мешком и маской, проводится в течение 30 с	0	1	2
6. В течение 6 сек проведена оценка ЧСС	0	1	2
7. Начат ЗМС в сочетании с ИВЛ, начата подача 100 % кислорода (двумя пальцами, на нижней 1/3 грудины, соотношение ЗМС: ИВЛ = 1-и-2-и-3-и-вдох) в течение 30 с	0	1	2
8. В течение 6 с проведена оценка ЧСС	0	1	2
9. При ЧСС более 60 в мин ЗМС прекращен, ИВЛ продолжена, т. к. ЧСС менее 100 в мин	0	1	2
10. При наличии центрального цианоза ребенку дана кислородная маска	0	1	2
11. При ЧСС более 100, отсутствии цианоза ребенок выкладывается на грудь матери	0	1	2

ся 2-й группы (n = 5) средний балл был 1,5 ± 0,12. У студентов 3-й группы, выполнивших навыки 7 раз перед включением их в сценарий, средний балл достигал 1,8 ± 0,21.

Участники тренинга, не получавшие обратной связи от преподавателя, но многократно повторявшие манипуляции получили меньшие баллы по сравнению со студентами, которые имели замечания в ходе отработки навыков. Средние баллы в четвертой (n = 9), пятой (n = 11) и шестой группах (n = 13) составили 1,5 ± 0,69; 1,1 ± 0,52; 1,3 ± 0,25 соответственно. Наличие грубых ошибок после многократной отработки манипуляций связано с отсутствием корректировки их преподавателем и закреплением ошибочного автоматизма.

После объяснения правильного алгоритма действий при первом, втором и третьем повторе сценария, суммарный балл составил 7–16 баллов, в среднем 11,8 ± 2,33. Студенты, которые наблюдали за ходом сценария трижды и участвовали в дебрифинге (4–6 повторов), улучшили результат и получили 15–21 баллов, в среднем 18,0 ± 1,27. В ходе всех последующих повторов сценария (7–13) студенты выполняли реанимационные мероприятия с незначительными ошибками, получив 17–22 балла, в среднем 20,3 ± 0,91.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЦЕНАРИЙ: АСФИКСИЯ НОВОРОЖДЕННОГО

Вводная часть для участников. Беременная женщина, 38 нед. беременности, поступает в приемное отделение с жалобами на внезапные острые боли в животе, связанные с маточными сокращениями. При ультразвуковом обследовании отмечается стойкая брадикардия плода. Проводится неотложная операция кесарева сечения, околоплодные воды — чистые. Участники — неонатолог и медсестра, врач-гинеколог и акушерка в родильном зале.

Объективные данные. Реанимационной бригаде передается ребенок со свисающими конечностями, имеющий на вид массу около 3 кг, не кричит, не дышит.

Ход сценария. В первые 30 с ребенка необходимо поместить под излучатель тепла, придав голове правильное положение, санировать ротоглотку грушей, убрать мокрые пеленки, стимулировать. Через 30 с ребенок остается неподвижным, цианотичным, не дышит самостоятельно, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 9 за 6 с.

Необходимо начать искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) мешком и маской, проводить в течение 30 с. Через следующие 30 с. ЧСС — 6 за 6 с.

Начинается закрытый массаж сердца (ЗМС), присоединяется подача 100 % кислорода в течение 30 с.

Может быть выполнена интубация трахеи. Через следующие 30 с. ЧСС — 9 за 6 с, появляется самостоятельное дыхание, но сохраняется центральный цианоз.

Необходимо прекратить ЗМС, продолжить ИВЛ с подачей кислорода. Через следующие 30 с. ЧСС — 12 за 6 с, сохраняется центральный цианоз, дыхание самостоятельное.

Необходимо продолжить подачу кислорода через маску. Через следующие 30 с ЧСС — 15 за 6 с. Ребенок розовый без кислородной поддержки.

Прекращается ИВЛ, ребенок выкладывается матери на грудную клетку.

Таким образом, для отличного освоения студентами 5-го курса медицинских манипуляций требуется не менее 5 повторов каждым обучающимся с обязательной коррекцией преподавателем или обратной связью симулятора. Для овладения алгоритмом помощи требуется не менее 7 повторов клинического сценария, при этом достаточно 1–2-кратного непосредственного участия, остальные повторы студент может наблюдать и участвовать в обсуждении ошибок.

Внедрение фантомно-симуляционных тренингов для студентов не только повышает интерес к обучению, но и дает возможность неоднократно выполнить любую медицинскую манипуляцию или диагностическую процедуру без риска для больного, а в дальнейшем уверенно применить свои навыки во время производственной практики. Использование симуляторов, манекенов, фантомов и муляжей позволяет не только овладеть различными врачебными навыками каждому студенту, но и выработать умение взаимодействовать друг с другом и работать в одной команде, моделируя реальные условия. Возможность многократного повторения одного и того же сценария позволяет доводить овладение навыками до автоматизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леванович В.В., Суслова Г.А., Гостимский А.В., ред. Перечень практических навыков выпускника СПбГПМУ (педиатрический факультет). СПб.: издание ГПМУ; 2013.
2. Леванович В.В., Суслова Г.А., Гостимский А.В., Александрович Ю.С., ред. Перечень практических навыков выпускника СПбГПМУ (специальность — лечебное дело). СПб.: издание ГПМУ; 2015.
3. Мороз В.В., Евдокимов Е.А., Горшков М.Д., ред. Симуляционное обучение по анестезиологии и реаниматологии. М.: Гэотар-Медиа; 2014.
4. Свистунов А.А., Горшков М.Д., ред. Симуляционное обучение по специальности «Лечебное дело». М.: Гэотар-Медиа; 2014.
5. Кубышкин В.А., Емельянов С.И., Горшков М.Д., ред. Симуляционное обучение по хирургии. М.: Гэотар-Медиа; 2014.

REFERENCES

1. Levanovich V.V., Suslova G.A., Gostimskiy A.V., ed. Perechen' prakticheskikh navykov vypusknika SPbGPMU (pediatricheskiy fakul'tet) [The list of practical skills of the graduate SPbGPMU (pediatric faculty)]. SPb.: izdanie GPMU; 2013. (in Russian).
2. Levanovich V.V., Suslova G.A., Gostimskiy A.V., Aleksandrovich Yu.S., ed. Perechen' prakticheskikh navykov vypusknika SPbGPMU (spetsal'nost' — lechebnoe delo) [The list of practical skills of the graduate SPbGPMU (specialty "General Medicine"]. SPb.: izdanie GPMU; 2015. (in Russian).
3. Moroz V.V., Evdokimov E.A., Gorshkov M.D., ed. Simulyatsionnoe obuchenie po anesteziologii i reanimatologii [Simulation training in anesthesiology and resuscitation]. M.: Geotar-Media; 2014. (in Russian).
4. Svistunov A.A., Gorshkov M.D., ed. Simulyatsionnoe obuchenie po spetsial'nosti "Lechebnoe delo" [Simulation training in specialty "General Medicine"]. M.: Geotar-Media; 2014. (in Russian).
5. Kubyshkin V.A., Emel'yanov S.I., Gorshkov M.D., ed. Simulyatsionnoe obuchenie po khirurgii. [Simulation training in surgery] M.: Geotar-Media; 2014. (in Russian).

◆ Информация об авторах

Гостимский Александр Вадимович — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра общей медицинской практики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Кузнецова Юлия Васильевна — ассистент, кафедра общей медицинской практики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: u-piter@mail.ru.

Лисовский Олег Валентинович — канд. мед. наук, ассистент, кафедра общей медицинской практики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: u-piter@mail.ru.

Gostimsky Alexander Vadimovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gostimsky@mail.ru.

Kuznetsova Yulia Vasilevna — Assistant Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: u-piter@mail.ru.

Lisovski Oleg Valentinovich — MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: u-piter@mail.ru.

УДК: 616.132:618.1

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Е. А. Шлойдо[1], И. А. Пятериченко[1], В. В. Зверева[1], Ю. Р. Ковалев[2], А. В. Сизов[2]

[1] СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

[2] ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Стеноз аортального клапана — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы приобретенных пороков сердца, особенно у пациентов старческого возраста. Протезирование аортального клапана стало «золотым стандартом» и дает отличные результаты во всех возрастных группах больных. На протезирование аортального клапана направляется всего лишь треть больных из-за высокого риска, обусловленного возрастом, тяжестью порока, сниженной сократимостью левого желудочка, легочной гипертензией и другой сопутствующей патологией. Одна из попыток снизить частоту осложнений и летальность в этой группе пациентов, а также в последующем сделать возможным выполнение других оперативных вмешательств, в том числе протезирование аортального клапана, у считающихся неоперабельными больных — это проведение менее травматичной операции — аортальной катетерной баллонной вальвулопластики. В приведенном клиническом наблюдении рассматривается случай заболевания сердца — критический аортальный стеноз, ишемическая болезнь сердца, осложненные легочной гипертензий и выраженной сердечной недостаточностью, в сочетании с гинекологической патологией (миома матки, гиперплазия эндометрия в постменопаузе), осложненной маточными кровотечениями и постгеморрагической анемией. Рассмотрены риски различных оперативных вмешательств. Показана возможность современной эндоваскулярной помощи пациентам в описанной ситуации — одномоментное выполнение операции по эмболизации маточных артерий, коронарной ангиопластике со стентированием и аортальной катетерной баллонной вальвулопластике. Также приведены ближайшие и отдаленные результаты проведенного оперативного вмешательства.

Ключевые слова: аортальный стеноз; аортальная баллонная катетерная вальвулопластика; коронаропластика со стентированием; эмболизация маточных артерий.

ENDOVASCULAR TREATMENT IN PATIENTS WITH COMBINED PATHOLOGY

© E. A. Shloydo[1], I. A. Pyaterichenko[1], V. V. Zvereva[1], Yu. R. Kovalev[2], A. V. Sizov[2]

[1] Saint Petersburg State City Hospital N 2, Russia;

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. Aortic valve stenosis is one of the most common diseases from the group of acquired heart disease, especially in elderly patients. Aortic valve replacement has become the “gold standard” and gives excellent results in all age groups of patients. For aortic valve replacement is sent to only one third of patients due to high risk due to age, severity of the defect, reduced contractility of the left ventricle, pulmonary hypertension and other comorbidities. One of the attempts to reduce the frequency of complications and mortality in this group of patients, and subsequently to make it possible to perform other surgical interventions, including aortic valve replacement, which is considered inoperable patients is holding a less traumatic surgery — aortic balloon catheter valvuloplasty. In the clinical observation deals with the case of heart disease — critical aortic stenosis, ischemic heart disease complicated by pulmonary hypertension and severe heart failure, in combination with gynecological diseases (uterine fibroids, endometrial hyperplasia in postmenopausal women), complicated by uterine bleeding and hemorrhagic anemia. Consider the risks of different surgical interventions. The possibility of modern endovascular care of patients in this situation simultaneously perform operations on uterine artery embolization, coronary angioplasty with stenting and aortic catheter balloon valvuloplasty. Also shown is the nearest and remote results of operative intervention.

Key words: aortic stenosis; aortic balloon catheter valvuloplasty; percutaneous coronary interventionuterine et stenting; uterine artery embolization.

Стеноз аортального клапана — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы приобретенных пороков сердца. Частота обнаружения стеноза аортального клапана среди лиц в возрасте 65 лет составляет около 25%, а после достижения возраста 75 лет — увеличивается до 48%, что свидетельствует о роли возрастных изменений клапанного аппарата [3, 5]. Протезирование аортального клапана стало «золотым стандартом» и дает отличные результаты во всех возрастных группах больных [1, 2]. Однако на протезирование аортального клапана направляется всего лишь треть больных из-за высокого риска, обусловленного возрастом, тяжестью порока, сниженной сократимостью левого желудочка (ЛЖ), легочной гипертензией и другой сопутствующей патологией. Часто риск стандартной операции у таких больных чрезвычайно высок [4, 6, 7]. Одна из попыток снизить частоту осложнений и летальность в этой группе пациентов, а также в последующем сделать возможным выполнение других оперативных вмешательств, в том числе протезирование аортального клапана, у считающихся неоперабельными больных — это проведение менее травматичной операции — аортальной катетерной баллонной вальвулопластики [8, 9, 10].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная П., 77 лет, была госпитализирована в клинику 3 апреля 2015 года с жалобами на тяжесть за грудиной, одышку инспираторного характера, возникающие при минимальной физической нагрузке (ходьба около 15 метров) и купирующиеся в покое, отеки нижних конечностей, повторные маточные кровотечения и выраженную утомляемость.

Из анамнеза болезни известно, что пациентка длительно, более 10 лет, страдает гипертонической болезнью, с максимальным артериальным давлением 180 и 100 мм рт. ст. (обычным — 150 и 80 мм рт. ст.) острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) отрицает. Одышку и тяжесть за грудиной отмечает в течение последних 5 лет, со значительным нарастанием этих жалоб к лету 2014 года, с которыми обратилась в поликлинику. При обследовании был выявлен склеро-дегенеративный порок сердца — тяжелый аортальный стеноз. Данные эхокардиографии: аортальный клапан: максимальный градиент — 88 мм рт. ст., средний градиент — 52 мм рт. ст., V потока — 4,7 м/с, левый желудочек — 43/23 мм, межжелудочковая перегородка — 17 мм, задняя стенка — 14 мм, фракция выброса ЛЖ — 55%, давление в легочной артерии — 45 мм рт. ст. Была назначена терапия: бисопролол (2,5 мг в сутки), торасемид (5 мг в сутки), спиронолактон (25 мг в сутки), ацетилсалициловая кислота (75 мг в сутки), на фоне которой одышка и тяжесть за грудиной стали беспокоить меньше. Начиная с осени 2014 года, у больной вновь нарастает одышка, чаще возникает тяжесть за грудиной при ходьбе и появляются маточные кровотечения. В связи с этими жалобами пациентка дважды госпитализировалась в Санкт-Петербургскую клиническую больницу РАН (ноябрь 2014 года и март 2015 года). При обследовании была выявлена постгеморрагическая анемия тяжелой степени, причиной которой послужило маточное кровотечение. На УЗИ и МРТ органов малого таза обнаружена миома матки и гиперплазия эндометрия в постменопаузе (матка размерами 75 × 87 × 73 мм, контуры четкие неровные, тело матки деформировано за счет множественных узлов; структура миометрия неоднородная за счет интрамуральных миоматозных узлов, формирующих по передней поверхности конгломерат размерами до 73 × 56 × 39 мм; эндометрий гиперэхогенный 6,5 мм с нечетким неровным контуром; яичники без особенностей; нельзя исключить новообразование). Обнаружено повышение онкомаркеров: CA-19–9–72 IU/mL (норма 0–37), CA-125–89,7 IU/mL (норма 0–35). Также был подтвержден диагноз склеро-дегенеративный порок аортального клапана — тяжелый аортальный стеноз (АС). Во время госпитализации в марте 2014 года на основании клинической картины (эпизод затяжных болей за грудиной), динамики ЭКГ и повышения кардиоспецифических маркеров (МВ-КФК и тропонин I) был диагностирован острый непроникающий инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка. Проводилось лечение: повторные вливания эритроцитарной массы; внутривенная инфузия транексама; внутримышечное введение этамзилата; терапия бисопрололом, торасемидом, спиронолактоном была продолжена; ацетилсалициловая кислота — отменена. На фоне проводимой терапии была достигнута стабилизация состояния больной: уменьшились симптомы сердечной недостаточности, степень тяжести анемии (гемоглобин 69 → 90 → 101 г/л), однако оперативное лечение как кардиологической, так и гинекологической патологии не рассматривалось. Настоящее ухудшение имело место в течение последних двух недель в виде значимого прогрессирования вышеописанных жалоб.

Анамнез жизни. Более 20 лет имеет ожирение 1–2-й степени. В течение 7 лет страдает сахарным диабетом 2-го типа, принимает гликлазид (120 мг в сутки); гликозилированый гемоглобин от ноября 2014 года составлял 6,1%. Около 5 лет назад выявлен диффузно-узловой зоб с гипофункцией щитовидной железы, в связи с которой назначен левотироксин 25 мкг в сутки. Уровень ТТГ от ноября 2014 года со-

ставлял 4,58 uIU/mL. Много лет наблюдается у сосудистого хирурга по поводу варикозной болезни нижних конечностей, осложненной трофической язвой левой голени. Также страдает хроническим гастродуоденитом, дистальным рефлюкс-эзофагитом и дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника. Эпидемиологический анамнез спокойный. Гинекологический анамнез: беременность — 1, роды — 1; миома матки, гиперплазия эндометрия в постменопаузе (менопауза в 50 лет), рецидивирующие маточные кровотечения с 2014 года. Непереносимость (кашель) ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Наследственный анамнез отягощен со стороны матери, у которой имели место гипертоническая болезнь, ИБС (ишемическая болезнь сердца), инфаркт миокарда. Вредные привычки отрицает. Профессиональные вредности отрицает. Работала учителем математики.

Объективно. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Занимает вынужденное положение в постели — лежит с возвышенным изголовьем или сидит. Конституция — гиперстеническая. Кожные покровы бледные, сухие. Трофические изменения кожи в области нижней трети левой голени — язвенный дефект, диаметром 5 см. Отеки нижних конечностей. Пульсация сосудов стоп ослаблена. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы без особенностей. Пульс 96 в минуту, ритмичный, симметричный, удовлетворительных качеств. Артериальное давление — 130 и 65 мм рт. ст. Границы сердца расширены влево на 2 см. Тоны сердца приглушены: ослабление 1-го тона, акцент 2-го тона над легочной артерией. Во всех точках аускультации выслушивается грубый систолический шум с punctum maximum на аорте, проводящийся на крупные сосуды. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук — ясный, легочный. Дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах легких, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, край ровный, плотно-эластической консистенции, безболезненный. Почки не пальпируются. Поколачивание по поясничной области — безболезненно. Диурез снижен.

Данные лабораторных исследований

Клинический анализ крови: эритроциты — $2{,}7 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобин — 71,9 г/л, гематокрит — 24,2 %, лейкоциты — $7{,}3 \cdot 10^{9}$/л, нейтрофилы — 75 %, лимфоциты — 18 %, моноциты — 4,5 %, эозинофилы — 2,0 %, базофилы — 0,5 % тромбоциты — $249 \cdot 10^{9}$/л, СОЭ — 75 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,7 mmol/L, АЛТ — 16 U/L, АСТ — 22 U/L, креатинфосфокиназа — 78 U/L, общий белок — 70 g/L, креатинин — 97 μmol/L (скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD — 51 мл/мин), билирубин — 5,4 μmol/L, холестерин — 3,69, триглицериды — 1,12 mmol/L, мочевая кислота — 597 μmol/L, железо сыворотки — 4,6 μmol/L, калий — 4,5 mmol/L, натрий — 138 mmol/L.

Коагулограмма: ПТИ — 93,9 %, МНО — 1,03, АПТВ — 26,6 с.

HBs-Ag, anti-HCV, HIV-1/2, VIH-1/2 — отрицательные.

Цитологическое исследование мазка из цервикального канала. Заключение: кровь, пласты эпителия канала без атипии, очаговые скопления лейкоцитов.

Данные инструментальных исследований

Электрокардиография. P = 120 мс, PQ = 220 мс, QRS = 90 мс, QT = 380 мс. Синусовый ритм 88 ударов в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца. AV-блокада 1-й степени. Гипертрофия левого желудочка с систолической перегрузкой. Нарушение процессов реполяризации нижне-боковой области и верхушки левого желудочка.

Эхокардиография. ПЖ — 30 мм, МЖП — 17 мм, ЗС — 15 мм, КДР ЛЖ — 46 мм, КСР ЛЖ — 28 мм, Аорта — 28 мм, Аортальное кольцо — 28 мм, ЛП — 42 мм, ПП — 46 мм, ЛА — 20 мм, ФВ (S) — 50 %, КДО — 91 мл, КСО — 34 мл. Аортальный клапан: кальциноз створок с резким ограничением их подвижности, S — 0,5 см^2, V — 4,6 м/с, максимальный градиент — 85 мм рт. ст., средний градиент — 49 мм рт. ст., регургитация — 0–1-й степени. Митральный клапан фиброзирован, максимальный градиент — 4,1 мм рт. ст., регургитация — 2-й степени. Трикуспидальный клапан: максимальный градиент — 3,9 мм рт. ст., регургитация 1–2-й степени. Давление в легочной артерии — 60 мм рт. ст. Зон нарушения сократимости нет. Перикард без особенностей.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Корни не расширены. Легочный рисунок не усилен. Диафрагма расположена правильно. Сердце увеличено в размерах за счет левого желудочка. Аорта развернута. Распространенные дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

УЗИ брюшной полости и почек выявило диффузные изменения паренхимы печени (жировая инфильтрация) и ткани поджелудочной железы.

Консультация гинеколога

Диагноз: Метроррагии в менопаузе. Миома матки. Suspicio cancer corpus uteri. Рекомендована гемостатическая терапия.

Таким образом, у пациентки имелась сочетанная патология: заболевание сердца — критический аортальный стеноз, осложненный легочной гипертензий и бивентрикулярной сердечной недостаточностью, стенокардическим синдромом, последний не исключал наличие ИБС, а также гинекологическая патология — миома матки, гиперплазия эндометрия в постменопаузе, подозрение на рак матки, рецидивирующие маточные кровотечения с постгеморрагической анемией средней степени тяжести.

Проведение открытой операции на сердце (протезирование аортального клапана) на фоне рецидивирующего маточного кровотечения, анемии среднетяжелой степени у пациентки с декомпенсированной сердечной недостаточностью было невозможным. В то же время выполнение гинекологической операции (гистерэктомии), в связи с вышеуказанными причинами, также предполагало крайне высокий риск. Риск оперативного вмешательства по шкале EuroSCORE II составил 68,2%.

Больная консультирована со специалистами отделения рентгено-эндоваскулярной диагностики и лечения. Было принято решение о проведении аортальной катетерной баллонной вальвулопластики (АКБВ) с предварительной коронаровентрикулографией, также рассматривалась возможность эмболизации маточных артерий.

При достижении субкомпенсации сердечной недостаточности на фоне терапии β-адреноблокаторами и комбинированными диуретиками пациентке была выполнена коронаровентрикулография.

Коронаровентрикулография. Левая коронарная артерия (ствол) диаметром 4,0 мм, а также передняя межжелудочковая артерия и диагональные ветви — без стенозов. Огибающая артерия — стеноз 70% в средней трети. Субокклюзия устья крупной (диаметр 3,5 мм) правой коронарной артерии. Максимальный градиент на аортальном клапане — 90 мм рт. ст., средний — 55 мм рт. ст.

Таким образом, коронарография выявила гемодинамически значимое поражение коронарного русла и подтвердила наличие второго заболевания сердца — ишемической болезни, которая препятствовала выполнению АКБВ из-за риска развития острой коронарной недостаточности, поскольку для позиционирования баллонного катетера в створе аортального клапана необходима высокочастотная электрокардиостимуляция (200 в 1 минуту), значительно увеличивающая потребность миокарда в кислороде. Для проведения запланированной операции (АКБВ) требовалось выполнить реваскуляризацию миокарда посредством коронаропластики и стентирования правой коронарной артерии. Однако эта процедура требовала назначения двойной антиагрегантной терапии, включающей клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту, что неизбежно могло привести к массивному маточному кровотечению.

Учитывая вышесказанное, одномоментно была выполнена операция, включающая три этапа. Первый этап — эмболизация маточных артерий с целью предотвращения маточного кровотечения. Была выполнена селективная катетеризация маточных артерий и эмболизация их эмболосферами 500–700 мкм. Второй этап — коронаропластика и стентирование правой коронарной артерии с предварительной нагрузочной дозой клопидогреля. В устье правой коронарной артерии (место субокклюзии) после его дилатации был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Третий этап — аортальная катетерная баллонная вальвулопластика. Операция прошла без осложнений. Маточное кровотечение не рецидивировало. Достигнуто восстановление кровотока по правой коронарной артерии. Градиент давления на аортальном клапане, при прямом его измерении, снизился и составил: максимальный — 30 (исходно 90) мм рт. ст., средний — 17 (исходно 55) мм рт. ст., при этом аортальная регургитация не превысила 1-ю степень. При эхокардиографии данных за гемоперикард не получено.

В послеоперационном периоде на фоне проводимой комплексной терапии: бисопролол (2,5 мг в сутки), ацетилсалициловая кислота (100 мг в сутки), клопидогрель (75 мг в сутки), спиронолактон (25 мг в сутки), торасемид (10 мг в сутки), внутривенные инфузии железа (III) гидроксида, цефтриаксон (2 гр в сутки) — была достигнута компенсация сердечной недостаточности — значимое снижение одышки и утомляемости, исчезновение отеков, уменьшение размеров печени. Стенокардитические боли не возобновлялись. Маточные кровотечения не рецидивировали. В клиническом анализе крови уменьшилась степень анемии со среднетяжелой до легкой: эритроциты — 2,7→3,29, гемоглобин — 71,9→90,7 г/л. Контрольная эхокардиография показала уменьшение степени выраженности аортального стеноза: снижение максимально и среднего градиентов на аортальном клапане, соответственно, 85→45 мм рт. ст. и 49→24 мм рт. ст. Тест 6-минутной ходьбы к моменту выписки составил 300 метров.

Катамнез. Спустя полтора месяца пациентка была осмотрена повторно. Беспокоит легкая одышка и утомляемость при повседневной физической активности. Стенокардитические боли, маточ-

ные кровотечения не возобновлялись. Увеличился уровень эритроцитов ($3.8 \cdot 10^{12}$/л) и гемоглобина (108 г/л). По данным электрокардиографии признаков AV-блокады нет, уменьшилась нагрузка на левый желудочек. По данным эхокардиографии сохраняется результат, достигнутый аортальной катетерной баллонной вальвулопластикой. От предложенной гинекологической операции (гистерэктомии) больная в настоящее время отказалась, поскольку при повторном гистологическом исследовании материала, полученном при диагностическом выскабливании матки, атипичных клеток не обнаружено.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении продемонстрированы возможности современной эндоваскулярной помощи (эмболизация маточных артерий, коронарная ангиопластика и стентирование, аортальная баллонная катетерная вальвулопластика) больным с тяжелой сочетанной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бураковский В.А. и др. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Медицина; 1989.
2. Кэмм А.Д., Люшер Т.Ф. и др. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Перевод с английского под редакцией Шляхто Е.В. ГЭОТАР-Медиа; 2015.
3. Подзолков В.П. и др. Особенности течения врожденных пороков сердца у взрослых больных. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; № 2.
4. Kaneko T., Loberman D. et al. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014; 147: 155–62.
5. Langanay T., Verhoye J.P. et al. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians.J. Heart Valve Dis. 2006; 15: 630–637.
6. Phan K., Zhou J. J. et al. Minimally invasive reoperative aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Annals of Cardiothoracic Surgery. 2015; 4 (1): 15–25.
7. Potter D.D., Sundt T.M. et al. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005; 129: 94–103.
8. Sedaghat A., Rashid F. et al. Outcome in TAVI patients with symptomatic aortic stenosis not fulfilling PARTNER study inclusion criteria. Catheter Cardiovasc Interv. 2015; 29: 7–14.
9. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart Journal. 2012; 33 (19): 2451–2496.
10. Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63 (22): 57–185.

REFERENCES

1. Burakovskij V.A. i dr. Serdechno-sosudistaja hirurgija [Cardio — vascular surgery]. M.: Medicina;1989.
2. Kjemm A.D., Ljusher T.F. i dr. Bolezni serdca i sosudov [Diseases of the heart and blood vessels]. Rukovodstvo Evropejskogo obshhestva kardiologov. Perevod s anglijskogo pod redakciej Shljahto E.V. GJeOTAR-Media; 2015.
3. Podzolkov V.P. i dr. Osobennosti techenija vrozhdennyh porokov serdca u vzroslyh bol'nyh [The course of congenital heart disease in adults]. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2009; N 2.
4. Kaneko T., Loberman D. et al. Reoperative aortic valve replacement in the octogenarians-minimally invasive technique in the era of transcatheter valve replacement.J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014; 147: 155–62.
5. Langanay T., Verhoye J.P. et al. Current hospital mortality of aortic valve replacement in octogenarians. J. Heart Valve Dis. 2006; 15: 630–637.
6. Phan K., Zhou J.J. et al. Minimally invasive reoperative aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Annals of Cardiothoracic Surgery. 2015; 4 (1):15–25.
7. Potter D.D., Sundt T.M. et al. Operative risk of reoperative aortic valve replacement. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005; 129: 94–103.
8. Sedaghat A., Rashid F. et al. Outcome in TAVI patients with symptomatic aortic stenosis not fulfilling PARTNER study inclusion criteria. Catheter Cardiovasc Interv. 2015; 29: 7–14.
9. Guidelines on the management of valvular heart disease. European Heart Journal. 2012; 33 (19): 2451–2496.
10. Guideline for the management of patients with valvular heart disease. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63 (22): 57–185.

◆ Информация об авторах

Шлойдо Евгений Антонович — канд. мед. наук, заведующий отделением, отделение рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения. СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Shloydo Evgeny Antonovich — MD, PhD, Chief, Dept. of Endovascular Diagnosis and Treatment. St. Petersburg State City Hospital N 2. 5, Uchebnyi pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Пятериченко Игорь Александрович — канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по хирургии. СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Зверева Виктория Валентиновна — врач-кардиолог , отделение кардиологии № 1. СПБ ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2». 194354, Санкт-Петербург, Учебный переулок, д. 5. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Ковалев Юрий Романович — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Сизов Алексей Викторович — канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Pyaterichenko Igor Alexandrovich — MD, PhD, Associate Professor, Deputy Chief of SurgerySt. Petersburg State City Hospital N 2. 5, Uchebnyi pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Zvereva Victoria Valentinovna — Cardiologist, Department of Cardiology N 1. St. Petersburg State City Hospital N 2. 5, Uchebnyi pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Kovalev Yuriy Romanovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Faculty Therapy named after professor. V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avsizov.spb@mail.ru.

Sizov Alexey Viktorovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy named after professor. V.A. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avsizov.spb@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 рукописи». 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). 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. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: http://nauka.gpma.ru и http://pediatr.gpma.ru.

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) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) 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;

4) 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;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) 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;

7) 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;

8) при перепечатке статьи или её части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) 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

Статья должна иметь

(НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи. Под заглавием помещаются инициалы и фамилии авторов, затем указываются полное название учреждения.

2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, степень, должность, подразделение, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт http://www.translit.ru.

2. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков$ 200-250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Педиатр» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объём текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объёмом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке ещё отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

4. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author, CC. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г. А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resona. Laryngoscope. 1996; l06 (2, pt l): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И. А., Маринушкин Д. Н. Акушерская

тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис… канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: http://www.biomedcentral.com/1471–2393/10/47/. (accessed 11.09.2013)

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте http://www.translit.ru можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.

4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian)

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian)

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.;1989:107–11. (in Russian)

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian)

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozhdeniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s»ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian)

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric

tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian)

Авторефераты

Petrov S.M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiyavnormeipriperifericheskikhporazheniyakh slukha [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian)

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian)

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

На отдельных страницах представляются таблицы, рисунки и подписи к рисункам.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Не допускаются сокращения слов, кроме принятых комитетом стандартов. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. На поля следует выносить номера рисунков, таблиц, особые знаки.

Объём рукописей.

Объём рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объём рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращённый заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений на русском языке. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчёте на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr). При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1. Текст на иллюстрациях должен быть четким. Если нет качественного цифрового изображения, фотоснимки должны быть отпечатаны на белой глянцевой бумаге и присланы в двух экземплярах, один из них без надписей и цифр. На обороте рисунков необходимо указать карандашом фамилии авторов и название статьи.

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 по запросу от автора.

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. Сайт журнала: http://pediatr.gpma.ru.

КВИТАНЦИЯ СБЕРБАНКА ДЛЯ ОПЛАТЫ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ «ПЕДИАТР»

Извещение

ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»

Северо-Западный банк ПАО “Сбербанк России”

г. Санкт-Петербург

Р/с 40702810855240160863

К/с 30101810500000000653

БИК 044030653 КПП 780601001

Плательщик

Адрес с индексом и телефоном

Назначение платежа	Сумма

Ф.И.О.

Кассир

Подпись плательщика

Квитанция

ИНН 7806118561 ООО «Издательство Н-Л»

Северо-Западный банк ПАО “Сбербанк России”

г. Санкт-Петербург

Р/с 40702810855240160863

К/с 30101810500000000653

БИК 044030653 КПП 780601001

Плательщик

Адрес с индексом и телефоном

Назначение платежа	Сумма

Ф.И.О.

Кассир

Подпись плательщика

ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ КВИТАНЦИИ

1. В графе **Адрес с индексом и телефоном** указываются *Почтовый индекс, адрес по которому Вы хотите получить издания и контактный телефон.*
2. В графе **Ф.И.О.** указываются *Ваша фамилия, имя и отчество.*
3. В графе **Подпись плательщика** — *Ваша подпись.*
4. В графе **Назначение платежа** дописать период подписки
5. В графе **Сумма** указать стоимость подписки (стоимость полугодовой подписки, 2 номера — 350 рублей)

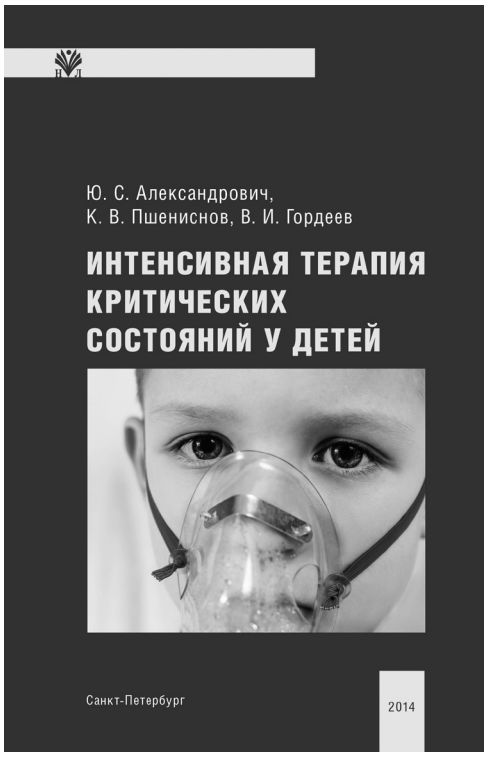
После оплаты, пожалуйста, сообщите о ней в редакцию.

ЕСЛИ У ВАС ВОЗНИКЛИ КАКИЕ-ЛИБО ВОПРОСЫ, МЫ БУДЕМ РАДЫ ОТВЕТИТЬ НА НИХ

по телефону: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru;
по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»

ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л

ПРЕДСТАВЛЯЕТ МОНОГРАФИЮ



Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ:

пособие для врачей

СПб.: Изд-во Н-Л, 2014. 976 с.
Твердый переплет, 138 рисунков, 389 таблиц
ISBN 978-5-94869-164-0

В пособии изложены современные принципы интенсивной терапии критических состояний у детей, которые могут использоваться в стационарах любого уровня, независимо от степени оснащенности. Издание предназначено для педиатров, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, клинических интернов и ординаторов.

Розничная цена в издательстве 800 р.

Оглавление

Глава 1. Анатомо-физиологические особенности детского возраста
Глава 2. Обследование ребенка в критическом состоянии
Глава 4. Управление сердечным выбросом при критических состояниях у детей
Глава 3. Сердечно-легочная реанимация
Глава 5. Респираторная поддержка
Глава 6. Антимикробная и иммуномодулирующая терапия
Глава 7. Нутритивная поддержка при критических состояниях
Глава 8. Анальгезия и седация
Глава 9. Интенсивная терапия церебральной недостаточности
Глава 10. Интенсивная терапия дыхательной недостаточности
Глава 11. Интенсивная терапия недостаточности кровообращения
Глава 12. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности
Глава 13. Интенсивная терапия метаболических нарушений
Глава 14. Интенсивная терапия нарушений гемостаза
Глава 15. Интенсивная терапия отравлений у детей
Глава 16. Интенсивная терапия ожоговой травмы
Глава 17. Интенсивная терапия сепсиса
Глава 18. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний
Глава 19. Интенсивная терапия критических состояний неонатального периода
Глава 20. Врачебные манипуляции в педиатрическом ОРИТ
Приложения

Полный список изданий можно запросить в издательстве.

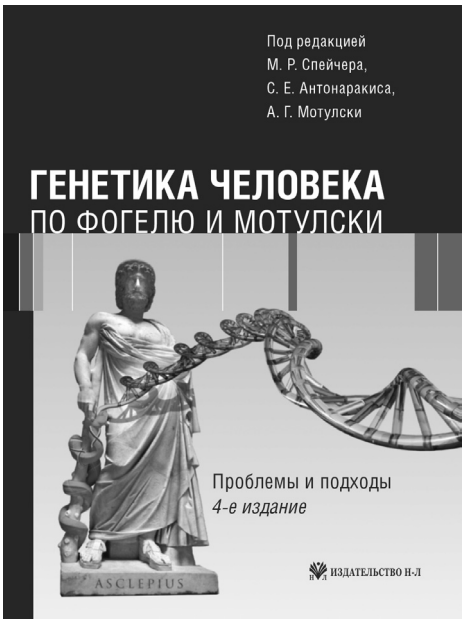
ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л»

по телефону: (812) 784–97–51(50); e-mail: nl@n-l. ru;
по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»

ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л

ПРЕДСТАВЛЯЕТ МОНОГРАФИЮ

ред. М. Р. Спейчер,
С. Е. Антонаракис, А. Г. Мотулски



ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА ПО ФОГЕЛЮ И МОТУЛСКИ. ПРОБЛЕМЫ И ПОДХОДЫ

Научный редактор перевода
член-корреспондент РАМН, профессор
В. С. Баранов

СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. 1056 с.
Твердый переплет, полноцветная печать,
343 рисунка, 76 таблиц, мелованная бумага.
ISBN 978-5-94869-167-1

Книга является переводом последнего (4-го) одноименного всемирно известного руководства Ф. Фогеля и А. Мотулски. Только второе и пока единственное издание этого фундаментального труда издавалось на русском языке еще в 1989 г. С тех пор в генетике человека произошли поистине революционные события, связанные с расшифровкой генома человека, идентификацией и картированием его генов, появлением новых методов, новых научных и прикладных направлений. В отличие от предыдущих изданий книга подготовлена большим коллективом (80 человек) — специалистов мирового уровня по соответствующим разделам генетики.

Книга знакомит с современным состоянием и последними достижениями мировой науки по всем основным направлениям генетики человека, представляет несомненный интерес для генетиков, биологов, врачей, преподавателей, студентов университетов, медицинских вузов и педагогических институтов, для всех, интересующихся научными, медицинскими, философскими и социальными проблемами генетики человека в XXI веке — веке Геномики.

Розничная цена в издательстве 4900 р.

Полный список изданий можно запросить в издательстве.

ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ В ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л»

по телефону: (812) 784–97–51(50); e-mail: nl@n-l. ru;
по почте: 198152, Санкт-Петербург, ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж, ООО «Издательство Н-Л»