



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 3 №6 / 2016

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 3 №6 / 2016

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)	

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год

Тираж — 1100 экземпляров

Тематическая рассылка по специалистам.

Корректор — Л. А. Исаенкова

Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulletin@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2016.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov Federal North-West
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
A. Kostareva (Saint-Petersburg)
D. Lebedev (Saint-Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
I. Nikitina (Saint-Petersburg)
E. Parmon (Saint-Petersburg)
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

**MEMBERS
OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Edition 1100 copies

Distribution to specialists.

Proofreader — L. A. Isaenkova
Make-up — L. P. Popova

18+

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2016.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

- 7** Бузюк С.В., Бернгардт Э.Р.,
Зафираки В.К., Кижватова Н.В.
**Электрическая кардиоверсия в амбулаторных
условиях как стационарзамещающая
технология**

- 7** Buzyuk S.V., Bernhardt E.R., Zafiraki V.K.,
Kizhvatova N.V.
**Electrical cardioversion in outpatient conditions,
hospitalization replacement technology**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGY

- 15** Петрова Т.А., Кондратов К.А.,
Федоров А.В., Никитина И.Л., Артемьева И.Ю.,
Костарева А.А.
**Изменение уровней циркулирующих микроРНК
при патогенезе генетически обусловленного
сахарного диабета взрослых у молодых**

- 13** Petrova T.A., Kondratov K.A.,
Fedorov A.V., Nikitina I.L., Artemeva I.Y.,
Kostareva A.A.
**Changes in circulating microRNA levels during
pathogenesis of genetically determined maturity
onset diabetes of the young**

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

- 21** Ходанович М.Ю., Кисель А.А.
**Восстановительный постишемический
нейрогенез: перспективы клинического
применения**

- 21** Khodanovich M.Yu., Kisel A.A.
**Neurogenesis after Cerebral Ischemia:
Clinical Application Prospects**

- 32** Нестерова С.В., Одинцова Г.В.,
Иванова Н.Е.
**Дифференциальная диагностика зрительной
ауры при мигрени и эпилепсии**

- 27** Nesterova S.V., Odintsova G.V.,
Ivanova N.E.
**Differential diagnosis of visual aura in migraine
and epilepsy**

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

- 40** Александров С.В., Баиров В.Г.,
Щеголева Н.А., Яковлев А.В.
**Кистоаденоматоз и секвестрация легких
у новорожденных и детей раннего возраста**

- 38** Aleksandrov S.V., Bairov V.G.,
Shchogoleva N.A., Yakovlev A.V.
**Congenital cystic adenomatoid malformation and
pulmonary sequestration in infants and young
children**

- 46** Аверченко М.В.
**Эхографические критерии механизмов
прогрессирования хронической болезни почек
у детей**

- 46** Averchenko M.V.
**Echographic criterions of mechanisms of chronic
renal disease progressing in children**

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

52 Акатов Д.С., Белов В.А., Чупров М.П.,
Ганюкова Н.В.
**Случай успешной коррекции транспозиции
магистральных сосудов у недоношенного
ребенка с низкой массой тела при рождении**

52 Akatov D.S., Belov V.A., Chuprov M.P.,
Ganukova N.V.
**Surgical repair for transposition of the great
arteries in a low-birth-weight premature infant**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

62 Эйвазова Ш.Д., Карпов А.А.,
Мухаметдинова Д.В., Ломакина А.М.,
Черепанов Д.Е., Ивкин Д.Ю., Ваулина Д.Д.,
Чефу С.Г., Галагудза М.М.
**Подходы к морфометрической оценке
ремоделирования сердца после инфаркта
миокарда**

62 Eyvazova Sh.D., Karpov A.A.,
Muhametdinova D.V., Lomakin A.M.,
Cherepanov D.E., Ivkin D.Y., Vaulina D.D.,
Chefu S.G., Galagudza M.M.
**Approaches to morphometric evaluation
of cardiac remodeling after myocardial infarction**

73 Каплиева И.В., Франциянц Е.М.,
Трепитакки Л.К., Погорелова Ю.А.
**Некоторые показатели фибринолитической
системы на этапах экспериментального
метастазирования в печень**

73 Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M.,
Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A.
**Some parameters of fibrinolytic system
in experimental liver metastasis**



Уважаемые читатели!

Редакционная коллегия представляет вам последний в этом году выпуск журнала «Трансляционная медицина». Выпуск включает обзорные и оригинальные статьи в области кардиологии, эндокринологии, неврологии, педиатрии и экспериментальной медицины. Открывает номер оригинальная статья, являющаяся проспективным исследованием по сравнительной оценке эффективности, безопасности и экономической целесообразности проведения электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторных и стационарных условиях. Рубрика «Эндокринология» представлена обзорной статьей коллектива авторов из Центра Алмазова на тему «Изменение уровней циркулирующих микроРНК при патогенезе генетически обусловленного сахарного диабета взрослых у молодых». Раздел «Неврология и нейрохирургия» включает обзорную статью, рассматривающую постнатальный нейрогенез и пути его регуляции как подход к восстановлению функции головного мозга после ишемического повреждения. Кроме этого, в этом разделе вы найдете результаты ретроспективного исследования по клиническому анализу зрительной ауры у пациентов с мигренью и симптоматической затылочной эпилепсией. Рубрика «Педиатрия» представлена обзорной статьей на тему «Эхографические кри-

терии механизмов прогрессирования хронической болезни почек у детей», а также оригинальной работой по сравнительному анализу результатов оперативного вмешательства при лечении врожденного кистоаденоматоза и секвестрации легких у детей и описанием клинического случая успешной коррекции транспозиции магистральных сосудов у недоношенного ребенка. Раздел «Экспериментальные исследования» включает две оригинальные работы. Статья Ш.Д. Эйвазовой и соавт. является методическим руководством по морфометрической оценке ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Статья И.В. Каплиевой и соавт. посвящена изучению показателей фибринолитической системы на различных этапах метастазирования злокачественных опухолей в печень.

Редакционная коллегия рассчитывает, что вы найдете этот выпуск интересным и полезным.

Кроме этого, обращаем ваше внимание, что с 2017 года деятельность журнала «Трансляционная медицина» будет осуществляться только через сайт журнала по адресу <http://transmed.almazovcentre.ru/jour/>.

Мы приглашаем вас зарегистрироваться на сайте, чтобы получить доступ к полнотекстовым файлам статей, архиву журнала, а также иметь возможность подать собственную рукопись.

С уважением,
заместитель главного редактора,
директор Института экспериментальной медицины,
д.м.н. *М.М. Галагузда*

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ КАРДИОВЕРСИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ КАК СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Бузюк С.В.¹, Бернгардт Э.Р.², Зафираки В.К.³, Кижватова Н.В.³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Контактная информация:
Бернгардт Эдвард Робертович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: edbern@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 28.09.2016
и принята к печати 22.12.2016.*

Резюме

Цель работы. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и экономической целесообразности проведения электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в амбулаторных и стационарных условиях.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 140 больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: 108 пациентам электрокардиоверсия (ЭКВ) была проведена амбулаторно, 32 пациентам ЭКВ была выполнена во время нахождения на стационарном лечении. В дальнейшем проводилось проспективное наблюдение за пациентами для оценки отдаленной эффективности и безопасности антиаритмической терапии. Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики. Фармаэкономический анализ рассчитывался с учетом коэффициента «затраты/эффективность».

Результаты и выводы. Эффективность и безопасность ЭКВ в амбулаторных условиях не отличаются от таковых при проведении ЭКВ в стационарных условиях.

Затраты на одного пациента при проведении стационарзамещающей методики ЭКВ в 6 раз меньше, чем при стационарном лечении.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, фармакоэкономический анализ

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 7–14.

////////////////////////////////////
**ELECTRICAL CARDIOVERSION
IN OUTPATIENT CONDITIONS,
HOSPITALIZATION REPLACEMENT
TECHNOLOGY**

Buzyuk S.V.¹, Bernhardt E.R.², Zafiraki V.K.³, Kizhvatova N.V.³

¹ Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Corresponding author:

Edward R. Bernhardt
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: edbern@mail.ru

*Received 28 September 2016; accepted
22 December 2016.*

////////////////////////////////////
Abstract

Objective. Comparative evaluation of the efficacy, safety and cost-effectiveness of electrical cardioversion in patients with persistent form of atrial fibrillation in outpatient and hospital treatment.

Design and Methods. The study involved 140 patients with persistent form of atrial fibrillation in accordance with the inclusion / exclusion criteria: electrical cardioversion was performed on an outpatient basis in 108 patients, 32 patients received electrical cardioversion (ECV) on hospital treatment. All patients had ECG, which was performed at admission and 10 days after ECV.

All patients were prospectively monitoring for long-term efficacy and safety of antiarrhythmic therapy. Results of the study were processed by methods of variation statistics. Cost-effectiveness analysis was calculated taking into account the factor of «cost / benefit».

Results and conclusions. The efficacy and safety of ECV in outpatient are no different from the ECV in hospital.

Performing ECV in outpatient conditions is 6 times cheaper than in the hospital.

Keywords: atrial fibrillation, electrical cardioversion, cost-effectiveness analysis

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (6): 7–14.

Согласно современным представлениям, при лечении фибрилляции предсердий решаются ряд основных задач: восстановление синусового ритма (СР), его удержание, контроль частоты сердечных сокращений при сохраняющейся ФП и профилактика тромбоэмболических осложнений (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011 г.).

При принятии решения о восстановлении СР при персистирующей ФП чаще всего придерживаются госпитальной тактики, причем традиционно рекомендуется плановое восстановление ритма проводить в специализированных стационарах [1]. Особенно это касается электротерапии, что мотивируется известной «неординарностью» для терапевтической клиники метода электрической кардиоверсии (ЭКВ) (необходимость наркоза, внешний драматический «антураж» проведения интенсивной терапии). Настороженное отношение к ЭКВ объясняется нечастым ее применением, связанным, прежде всего, с консервативностью врачей.

В результате увеличения продолжительности жизни населения в 90-х годах XX века ФП стала основной причиной госпитализации по поводу нарушения ритма сердца [2, 3] и тяжёлым бременем для здравоохранения развитых стран мира [4],[5]. В целом, терапия ФП является дорогостоящим видом медицинской помощи, вследствие повторных

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки	Амбулаторная ЭКВ	Стационарная ЭКВ	Достоверность различий
Количество пациентов	108	32	н.д.
Возраст, лет	57,0±84	60,5±6,9	н.д.
Распределение по полу м/ж	77/31	23/9	н.д.
Продолжительность персистирующей ФП, месяцев	5,5±4	6,2±4	н.д.

Примечание: н.д. — не достоверно

госпитализаций, частых обращений за неотложной помощью. Несомненно, что в создавшейся ситуации необходимо увеличение профильных стационаров с возможностью и интервенционного лечения аритмий. Совершенно очевидно и то, что следует расширить объем диагностической и лечебной помощи, которую пациенты могли бы получать в условиях поликлиники. Уже есть сообщения, что больные с редкими эпизодами ФП и нетяжелой патологией сердца могут получать антиаритмическое лечение при пароксизмальной форме ФП амбулаторно [6].

Бесспорно, такая стратегия значительно сокращает потребность в неотложной помощи и частоту повторных госпитализаций и, тем самым, расходы системы здравоохранения. Кроме того, госпитализация пациента ведет порой к психологическому травмированию: лишение работы, иногда уменьшение заработка, изоляция от близких и т.п. [1]. Однако данные сравнительной оценки госпитального и амбулаторного подходов ведения пациентов с персистирующей ФП в Российской Федерации в литературе не представлены.

Научное обоснование ведения пациентов с ФП в амбулаторных условиях — это, прежде всего, путь к сокращению стоимости лечения пациента (исключаются расходы на питание, гостиничные услуги). Кроме того, несомненна высокая социальная и медицинская значимость разработки подхода к восстановлению СР в условиях повседневной поликлинической практики применительно к российскому здравоохранению.

Возможности амбулаторного использования ЭКВ для восстановления СР при персистирующей ФП применяются недостаточно широко.

Отсутствуют исследования, сопоставляющие стоимость метода ЭКВ у больных с персистирующей ФП с использованием амбулаторных технологий и в стационарных условиях.

Таким образом, согласно современной тенденции внедрения стационарзамещающих техноло-

гий, все вышеперечисленное делает актуальным усовершенствование алгоритма для ведения пациентов с персистирующей формой ФП.

Цель исследования. Обосновать целесообразность проведения электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП в амбулаторных условиях.

Материалы и методы:

Под наблюдением находились 140 больных с персистирующей фибрилляцией предсердий. Из них 108 больным ЭКВ была проведена по стационарзамещающей методике, а 32 человека, которым ЭКВ была выполнена во время нахождения на стационарном лечении, вошли в группу контроля (таб.1).

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 18 до 75 лет, наличие неклапанной персистирующей формы ФП на фоне артериальной гипертензии, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к восстановлению СР, письменное информированное согласие пациента на включение в исследование.

Критерии исключения пациентов из исследования: онкологические заболевания, психические расстройства, алкоголизм, неконтролируемая артериальная гипертензия, тиреотоксикоз, ожирение III-IV степени, синдром слабости синусового узла, ХСН III ФК по NYHA и выше, требующая госпитализации сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, стенокардия напряжения, пороки сердца, неорганизованный внутрисердечный тромб, «нормализационные» тромбоэмболии в анамнезе, размеры левого предсердия более 50 мм.

По данным клинического анализа крови ни у одного пациента патологии выявлено не было. В биохимическом анализе крови у 18 пациентов (56,3%) была выявлена гиперхолестеринемия, у этих больных уровень холестерина составлял в среднем 5,6±0,7 ммоль/л (от 5,1 до 7,0 ммоль/л).

У 7 больных (21,9%) была выявлена гипертриглицеридемия, у этих больных уровень триглицеридов составлял в среднем $2,48 \pm 0,94$ ммоль/л (от 2,12 до 5,41 ммоль/л). У 8 больных (25,6%) имелся сахарный диабет 2 типа в стадии субкомпенсации. Уровень глюкозы натощак у этих больных составлял $6,8 \pm 1,2$ ммоль/л. При исследовании тиреоидного статуса ни у одного из пациентов отклонений в уровне тиреотропного гормона выявлено не было, средний уровень тиреотропного гормона составлял $2,09 \pm 0,12$ мМЕ/л. Диагноз гипертонической болезни ставился методом исключения симптоматических АГ.

Все больные с АГ во время исследования получали адекватную антигипертензивную терапию с использованием блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые при необходимости комбинировались с тиазидоподобным диуретиком индапамидом и антагонистом кальция дигидропиридинового ряда амлодипином для достижения целевых цифр АД.

Всем больным назначались непрямые антикоагулянты для достижения целевого уровня гипокоагуляции (международное нормализованное отношение было в пределах от 2 до 3 единиц) в целях профилактики тромбоэмболических осложнений.

Всем пациентам выполнялись ЭхоКГ и ЧПЭхоКГ перед проведением электроимпульсной терапии, а также ЭКГ при поступлении и при выписке на десятый день после ЭКВ. В дальнейшем проводилось проспективное наблюдение за пациентами для оценки отдаленной эффективности и безопасности антиаритмической терапии. Всем больным

проводилась запись ЭКГ через 1, 6 и 12 месяцев после ЭКВ на фоне терапии. Всем больным проводилось СМ ЭКГ и ЭхоКГ на фоне терапии через 1 и 12 месяцев. УЗИ щитовидной железы и определение тиреоидного статуса выполнялись через 6 и 12 мес.

После процедуры ЭКВ больные продолжали получать антиаритмическую терапию одним из трех препаратов: амиодароном, пропафеноном либо соталолом.

Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики.

Качественные признаки представлены как абсолютные частоты и процентные доли. Нормально распределенные количественные признаки представлены как средняя арифметическая вариационного ряда \pm стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей пользовались критерием Стьюдента.

Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, обозначены как медиана (первый и третий квартиль).

При проведении фармакоэкономического анализа СЕА (cost-effectiveness analysis) рассчитывался коэффициент «затраты/эффективность», характеризующий стоимость одной единицы эффекта ЭКВ амбулаторно и в стационаре на фоне терапии амиодароном. Это отношение может быть выражено следующей формулой:

$$CEA = C / E,$$

где С — затраты в денежной форме при проведении ЭКВ стационарно или амбулаторно на одного пациента; Е — доля пациентов (в %) с успешной ЭКВ в данной подгруппе [7].

Рисунок 1. Доля больных с успешно проведенной ЭКВ и устойчивым синусовым ритмом на фоне терапии амиодароном амбулаторно и в стационарных условиях

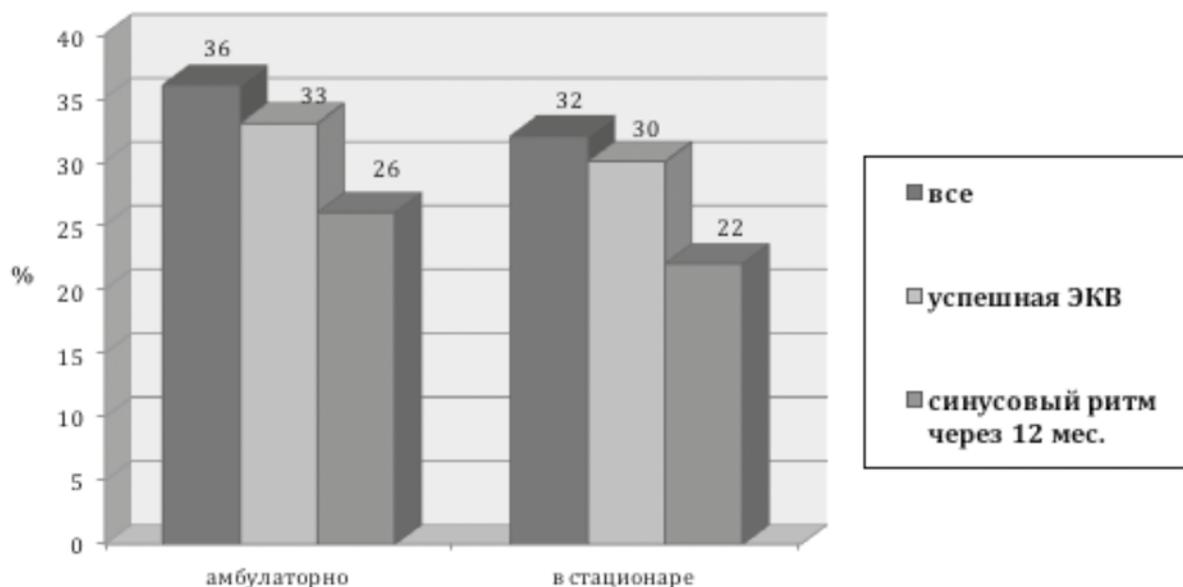
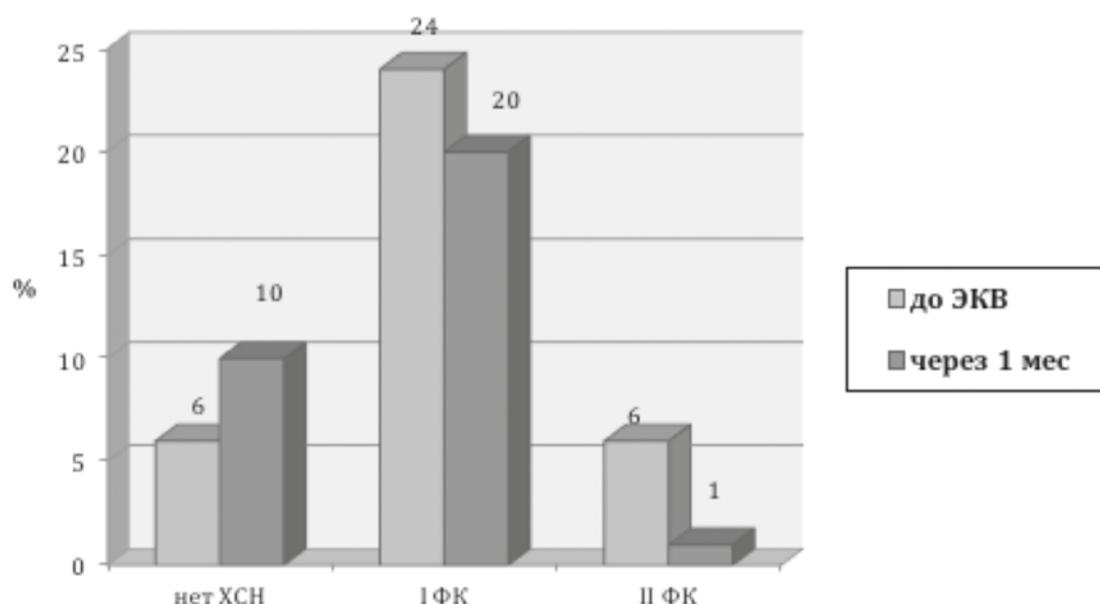


Таблица 2. Эффективность длительной терапии амиодароном в предотвращении рецидивов фибрилляции предсердий

Кол-во больных с синусовым ритмом	Амбулаторно, n=36	В стационаре, n=32
После ЭКВ	33	30
Эффективность ЭКВ	91,7%	93,8%
Через 1 мес. терапии	31	26
Эффективность терапии через 1 мес.	86,1%	81,3%
Через 6 мес. терапии	29	24
Эффективность терапии через 6 мес.	80,6%	75,0%
Через 12 мес. терапии	26	22
Эффективность терапии через 12 мес.	72,2%	68,8%

Рисунок 2. Доля больных с ХСН перед проведением электрокардиоверсии амбулаторно через 1 мес. и после восстановления синусового ритма



Вмешательство считалось экономически более эффективным при соблюдении следующих условий [8]:

- требует меньших денежных средств, но при этом является, по меньшей мере, таким же эффективным;
- является более эффективным, но более дорогим, и его дополнительные преимущества оправдывают дополнительные затраты;
- является менее эффективным, но менее дорогим, при этом дополнительные преимущества не оправдывают дополнительные затраты.

Результаты и обсуждение:

Эффективность ЭКВ, а также частота удержания синусового ритма на фоне терапии амиода-

роном в амбулаторных и стационарных условиях не отличалась (рис. 1, табл. 2).

При проведении ЭКВ на фоне терапии амиодароном как в амбулаторных, так и в стационарных условиях серьезных побочных эффектов выявлено не было.

В обеих группах через 1 мес. после проведения ЭКВ увеличилась доля больных без ХСН за счет уменьшения количества больных с I и II функциональным классом ХСН (рис. 2 и 3).

Стоимость лечения пациентов амбулаторно и в стационарных условиях рассчитывалась по ценам 2012 года.

Средняя стоимость лечения одного пациента амбулаторно составила $5\,962,8 \pm 775,5$ руб. В эту

Рисунок 3. Доля больных с ХСН перед проведением электрокардиоверсии в условиях стационара через 1 мес. и после восстановления синусового ритма

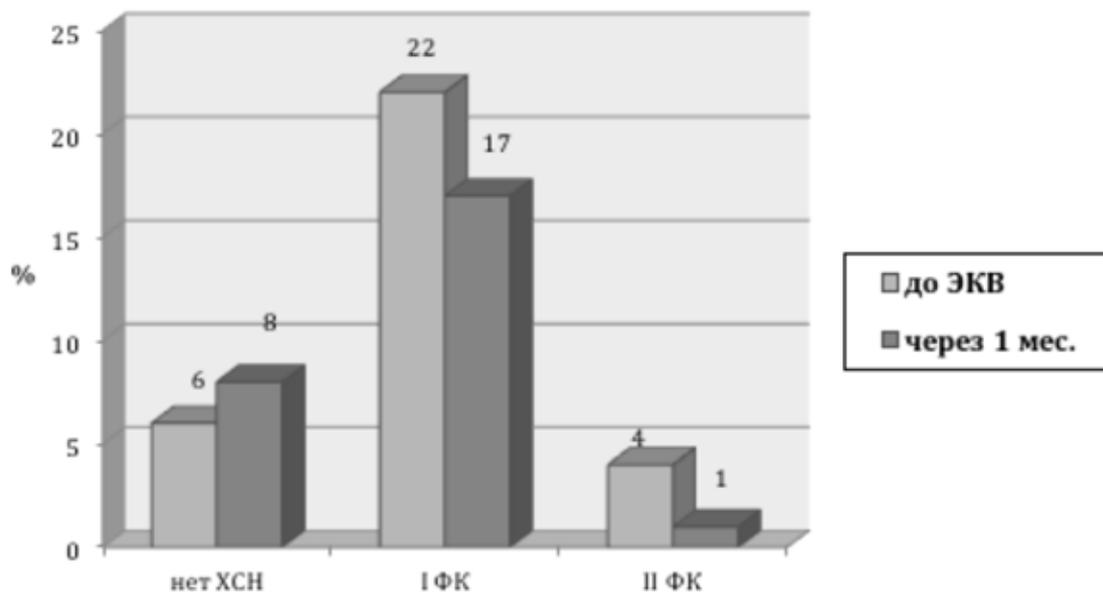
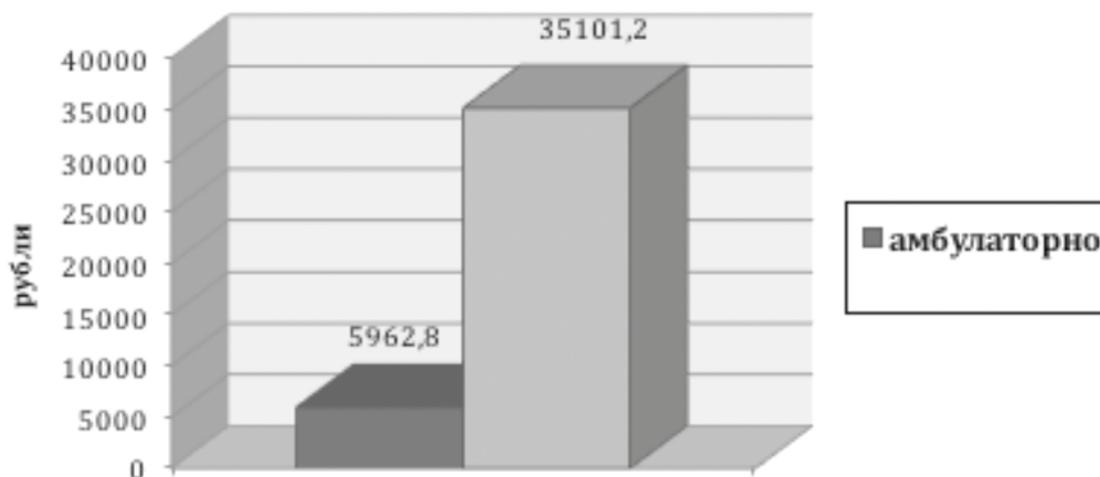


Рисунок 4. Затраты в среднем на одного пациента при проведении электрокардиоверсии на фоне терапии амиодароном амбулаторно и в стационаре



стоимость включались осмотры пациента врачом, диагностические процедуры, выдача бесплатных препаратов в дневном стационаре, пребывание в реанимационном отделении (один койко-день).

Средняя стоимость лечения одного пациента в стационарных условиях составила 35 101,2±412,8 руб. В эту стоимость включались осмотры пациента врачом, диагностические процедуры, выдача бесплатных препаратов, пребывание в реанимационном отделении (один койко-день), гостиничные услуги.

Затраты на амбулаторное лечение одного пациента были в 6 раз меньше, чем на стационарное лечение (рис. 4).

При этом более низкая стоимость амбулаторного лечения наблюдалась при сопоставимой клинической эффективности и безопасности (табл. 3).

Период наблюдения за больными в стационаре составил в среднем 14,4±1,7 дня, в то время как период наблюдения за больными амбулаторно был существенно больше (33,2±1,7 дня в группе амиодарона, $p < 0,0001$) при меньших экономических затратах.

В литературе имеется большое количество данных о проведении ЭКВ больным в условиях стационара, при этом большинство больных имели персистирующую ФП на фоне ИБС [9], [10]. Однако АГ в настоящее время рассматривается как важнейший этиологический фактор ФП [11], [12].

Таблица 3. Расчет показателей «стоимость/эффективность» при проведении электрокардиоверсии на фоне терапии амиодароном амбулаторно и в стационаре

Показатель	ЭКВ амбулаторно, n=36	ЭКВ в стационаре, n=32
Общие затраты, руб.	214 660,8	1 123 238,4
Затраты в среднем на одного больного, руб.	5 962,8±775,5*	35 101,2±412,8*
Эффективность ЭКВ, %	91,7	93,8
СЕА, стоимость 1% эффективности, руб.	65,0*	374,2*

Примечание. *– p<0,0001

Традиционно кардиоверсию в амбулаторных условиях проводят с помощью ААТ [8], данных об амбулаторном проведении инструментальной кардиоверсии таким больным гораздо меньше. В основном имеются сообщения об амбулаторном восстановлении синусового ритма при трепетании предсердий методом чреспищеводной сверхчастотной стимуляции предсердий [13]. В то же время не вызывает сомнений более высокая эффективность и безопасность ЭКВ по сравнению с медикаментозной кардиоверсией [14].

Выводы:

1. Эффективность и безопасность ЭКВ в амбулаторных условиях не отличаются от таковых при проведении ЭКВ в стационарных условиях;
2. Затраты на одного пациента при проведении стационарзамещающей методики ЭКВ в 6 раз меньше, чем при стационарном лечении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nedostup AV, Sirkin AL, Maevskaya IV. Cardioversion of atrial fibrillation. 1998: 83-126. In Russian [Недоступ А.В., Сыркин А.Л., Маевская И.В. Электроимпульсная терапия мерцательной аритмии. 1998: 83–126].
2. Baily D, Lehmann MH, Schumacher DN et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1992; 19:14A.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. the Framingham Heart study. *Circulation.* 1998; 98:946-952.
4. Kerr C, Boone J, Connolly S et al. Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 1996; 17(Suppl C): S48-51.
5. Bhatia A, Sra J. Atrial fibrillation: epidemiology, mechanisms and management. *Indian Heart J.* 2000; 52(2):129–164.
6. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med.* 2004; 351(23): 2384-91.
7. Kadyrov FN. Economic methods of assessing the effectiveness of health care. Moskva. Menedzher zdavoочraneniya, 2007. p. 74. In Russian [Кадыров Ф.Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений. Москва. Менеджер здравоохранения, 2007. с. 74].
8. Istomin TA, Serdechnaya EV, Kulminskaya LA et al. Efficacy and safety of sinus rhythm with amiodarone and propafenone on an outpatient basis, economic aspects. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2010; 6: 45-51. In Russian [Истомин Т.А., Сердечная Е.В., Кульминская Л.А. и др. Эффективность и безопасность восстановления синусового ритма амиодароном и пропafenоном в амбулаторных условиях, экономические аспекты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6: 45–51].
9. Kanorsky SG, Bodrikova VV, Kanorskaya YS. Antirecurrent effect of anti-drugs with anti-inflammatory activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation: myth or reality? *Journal of arrhythmology=Vestnik aritmologii.* 2007; 48: 22-27. In Russian [Канорский С.Г., Бодрикова В.В. Канорская Ю.С. Противорецидивный эффект препаратов с противовоспалительной активностью у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий: миф или реальность? Вестник аритмологии. 2007;48: 22-27].
10. Vostrikov VA, Holine PV, Razumov KV et al. The effectiveness of electrical cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. Abstracts of the VIII International Slavic Congress on electrostimulation and clinical electrophysiology of heart “CARDIOSTIM” February 14-16, 2008, St. Petersburg. *Journal of arrhythmology=Vestnik aritmologii.* 2008; 44(Suppl A,C): S47. In Russian [Востриков В.А., Холин П.В., Разумов К.В. и др. Эффективность электрической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. Тезисы докладов VIII Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИО-

СТИМ» 14-16 февраля 2008, Санкт-Петербург, Вестник аритмологии, 2008; 44: 47 приложение А, С].

11. Eremenko ED, Egorova EA, Sokolova LA. Hypertensive myocardial remodeling as a risk factor in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Journal of arrhythmology=Vestnik aritmologii*. 2011; 64: 38-43. In Russian [Еременко Е.Д., Егорова Е.А. Соколова Л.А. Гипертоническое ремоделирование миокарда как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник аритмологии. 2011; 64: 38-43].

12. Miller ON, Bakhmeteva TA. Causality occurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Journal of arrhythmology=Vestnik aritmologii*. 2006; 44: 44-48. In Russian [Миллер О.Н., Бахметьева Т.А. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. Вестник аритмологии. 2006;44: 44-48].

13. Bokeria LA, Kovalev SA, Filatov AG et al. Treatment of atrial fibrillation: Data from randomized trials. *Journal of Experimental and Clinical Surgery=Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2012; 2: 447-462. In Russian [Бокерия Л.А., Ковалев С.А., Филатов А.Г. и др. Лечение фибрилляции предсердий: данные рандомизированных исследований. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012; 2: 447-462].

14. Dankner R, Shahar A, Novikov I et al. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department:

a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. *Cardiology*. 2009; 112(4):270-278.

Информация об авторах:

Бузюк Светлана Викторовна, врач-кардиолог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар;

Бернгардт Эдвард Робертович, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ электрокардиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Зафираки Виталий Константинович, доцент ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар;

Кижватова Наталья Владимировна, к.м.н., ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар.

Author information:

Svetlana V. Buzyuk, Regional Clinical Hospital №2;

Edward R. Berngardt, PhD, senior researcher officer of electrocardiological laboratory Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Vitaly K. Zafiraki, docent of Kuban State Medical University;

Natalia V. Kizhvatoва, PhD, Kuban State Medical University.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
МИКРОРНК ПРИ ПАТОГЕНЕЗЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛЫХ
У МОЛОДЫХ

Петрова Т.А., Кондратов К.А., Федоров А.В., Никитина И.Л.,
Артемьева И.Ю., Костарева А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Петрова Татьяна Александровна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tatianakhod@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 12.12.2016
и принята к печати 29.12.2016.*

Резюме

Сахарный диабет взрослого типа у молодых или MODY-диабет представляет собой моногенную форму диабета, возникающую при генетических нарушениях функционирования β -клеток поджелудочной железы. Сложность диагностирования данного типа диабета состоит в мягком проявлении заболевания и перекрывании клинических симптомов MODY-диабета с симптомами диабетов других типов. Одним из основных критериев постановки диагноза MODY-диабет является обнаружение мутации в генах, связанных с механизмами регуляции синтеза и секреции инсулина. Диагностика MODY-диабета позволяет применять более специфичные схемы лечения, а также выявлять новые случаи данного заболевания, проверяя родственников пациентов. Перспективную группу новых биомаркеров для ранней диагностики данного заболевания представляют собой циркулирующие микроРНК. Данная статья посвящена обзору имеющейся на сегодняшний день информации о микроРНК, уровни которых в биологических жидкостях позволяют выявлять пациентов с различными типами MODY-диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет взрослого типа у молодых, MODY-диабет, микроРНК, биомаркеры

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 15–20.

CHANGES IN CIRCULATING MICRORNA LEVELS DURING PATHOGENESIS OF GENETICALLY DETERMINED MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG

Petrova T.A., Kondratov K.A., Fedorov A.V., Nikitina I.L., Artemeva I.Y., Kostareva A.A.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana A. Petrova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: tatianakhod@gmail.com

Received 12 December 2016; accepted
29 December 2016.

Abstract

Maturity onset diabetes of the young or MODY is one of the monogenic forms of inherited diabetes, caused by genetic abnormalities in beta cells. Soft manifestation and overlapping clinical symptoms of MODY with common types of diabetes often lead to difficulties in diagnosis. One of the main criteria of correct MODY diagnosis is identification of causative mutations in MODY-related genes. Correct MODY diagnosis enable to apply more specific treatment strategies and identify unobvious cases of the disease by testing relatives of the patients. Circulating microRNAs are promising candidates for early diagnostic biomarkers of the disease. The review focuses on current literature data about MODY-associated microRNA types and their levels in diverse body fluids, which help to identify asymptomatic patients with different MODY types.

Key words: maturity onset diabetes of the young, MODY, microRNAs, biomarkers

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 15–20.

Среди известных типов инсулиннезависимого сахарного диабета в отдельную группу выделяют моногенные формы диабета, связанные с нарушениями механизмов синтеза и секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы [1, 2]. Данные формы диабета, также известные как MODY-диабет (от англ. maturity onset diabetes of the young), впервые возникают в молодом возрасте. Эти типы диабета представляют собой семейную форму заболевания, наследуемую по аутосомно-доминантному типу [3, 4]. Следует отметить, что MODY-диабет — это гетерогенная группа заболеваний, объединённых наличием генетического дефекта в генах, участвующих в функционировании β -клеток. На сегодняшний день у человека известно 14 генов, нарушения в которых приводят к возникновению MODY-диабета [5, 6]. Классификация типов MODY-диабета, основанная на наличии дефектов в конкретных генах, представлена в таблице 1.

Существует альтернативная точка зрения на классификацию типов моногенного диабета, при которой упраздняется термин «MODY-диабет» и все варианты моногенного диабета разделяют на 4 группы, согласно стратегии лечения [21].

В данной статье мы придерживаемся варианта классификации, представленного в таблице 1. Большинство диагностированных случаев MODY-диабета приходится на типы MODY2 и 3. Типы MODY1 и 5 встречаются реже. Все остальные варианты представляют собой наиболее редкие случаи [22, 23]. Кроме этого, существует группа пациентов, так называемые MODY X-семьи, проявляющие фенотип MODY, в отсутствие дефектов в перечисленных в таблице 1 генах, характерных для MODY-диабета [24, 25].

Рассмотрим основные продукты генов, нарушения в функционировании которых являются наиболее частой причиной развития MODY-диабета.

Таблица 1. Классификация типов MODY-диабета

Тип MODY-диабета	Название гена с генетическим дефектом	Идентификатор гена Gene ID	Функция белка	Ссылки
MODY1	HNF4A	3172	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[7]
MODY2	GCK	2645	Глюкокиназа, фосфорилирование глюкозы	[8]
MODY3	HNF1A	6927	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[9]
MODY4	PDX1	3651	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[10]
MODY5	HNF1B	6928	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[11]
MODY6	NEUROD1	4760	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[12]
MODY7	KLF11	8462	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[13]
MODY8	CEL	1056	Липаза, гидролиз широкого круга липидов и некоторых липидорастворимых витаминов	[14]
MODY9	PAX4	5078	Транскрипционный фактор, регуляция транскрипции	[15]
MODY10	INS	3630	Гормон инсулин, регуляция транспорта и метаболизма глюкозы	[16]
MODY11	BLK	640	Киназа, регуляция пролиферации клеток, регуляция синтеза и секреции инсулина	[17]
MODY12	ABCC8	6833	Субъединица ионного канала, регуляция секреции инсулина	[18]
MODY13	KCNJ11	3767	Субъединица ионного канала, регуляция секреции инсулина	[19]
MODY14	APPL1	26060	Адаптерный белок, регуляция пролиферации клеток	[20]

Так, продукт гена глюкокиназы (GCK) фосфорилирует глюкозу и играет ведущую роль в направляемой уровнем глюкозы регуляции клеточного метаболизма [26]. Транскрипционные факторы HNF4A, HNF1A регулируют экспрессию генов, отвечающих за транспорт и метаболизм глюкозы, в клетках поджелудочной железы, печени, пищеварительного тракта и почек [27, 28]. Продукты этих генов формируют общую регуляторную сеть в β -клетках, поэтому клинические проявления MODY-диабета в результате мутаций в генах HNF4A или HNF1A практически неотличимы [28, 29]. Транскрипционный фактор HNF1B определяет дифференцировку

клеток эндодермы в сторону предшественников клеток поджелудочной железы [30]. Гетерозиготные мутации данного гена у человека приводят к развитию заболеваний печени и почек, а также могут вызывать моногенный диабет типа MODY5. Однако точные механизмы развития диабета у пациентов с мутациями в гене HNF1B в настоящий момент неизвестны. Это связано с отсутствием адекватных моделей для его изучения, так как гетерозиготные мутации данного гена у мыши не приводят к проявлению какого-либо специфического фенотипа, а гомозиготные мутанты летальны. В настоящее время исследования в этом направлении

проводят на индуцированных плюрипотентных стволовых клетках человека [31].

Широкий спектр генов с выявленными мутациями объясняет гетерогенность проявляющейся клинической картины MODY-диабета. В результате конкретная генетическая поломка определяет характер развития заболевания и специфичную стратегию его лечения [32]. Так, например, гетерозиготная мутация в гене глюкокиназы вызывает гипергликемию, которую можно контролировать с помощью диеты, а в случае мутаций в генах HNF1A и HNF4A возникают нарушения, требующие длительной медикаментозной терапии [6]. Мутации в гене HNF1B приводят к уменьшению общей массы β -клеток, поэтому соответствующие пациенты, как правило, требуют лечения с помощью инсулина.

Наблюдаемая на сегодняшний день частота возникновения MODY-диабета в европейской популяции составляет около 2% от всех форм инсулиннезависимого диабета [33]. Однако истинная частота MODY-диабета, вероятно, превосходит это значение, так как далеко не все подозрительные типы сахарного диабета обследованы генетически. Сложность диагностирования MODY-типа диабета состоит в более мягком клиническом проявлении заболевания и перекрывании симптомов с диабетом других типов [23, 34]. При этом точная диагностика данного заболевания позволяет применять более специфичные схемы лечения, а также выявлять новые случаи, проверяя родственников пациентов. В качестве биомаркеров MODY-диабета могут выступать биомолекулы, уровни которых изменены в результате дерегуляции сигнальных путей, связанных с мутированными генами. Измерение уровней таких биомолекул может предоставить более информативную, быструю и дешевую альтернативу поиску мутаций в MODY ассоциированных генах.

Отдельного внимания как потенциальные новые биомаркеры MODY-диабета заслуживают микроРНК. Эти биомолекулы представляют класс малых некодирующих белки РНК, которые участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, главным образом, посредством подавления трансляции частично комплементарных им мРНК [35, 36, 37]. Возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров определяется тем, что эти биомолекулы обнаруживаются во многих физиологических жидкостях, в частности в плазме [38], они стабильны во внеклеточном пространстве, так как защищены от деградации белковыми комплексами [39]. Также следует упомянуть, что разработаны методы измерения уровней микроРНК в клинических образцах с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени

[40]. Исследования последнего десятилетия показали перспективную роль микроРНК в качестве ранних маркеров для выявления многих патологий, включая онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, а также нарушения метаболизма и разные формы диабета [41-46]. В настоящем обзоре суммированы данные о циркулирующих микроРНК, уровни которых изменяются у пациентов с различными типами MODY-диабета.

Первым исследованием уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с моногенным сахарным диабетом была работа С. Vonner с соавт. (2013). Используя в качестве модели диабета типа MODY3 клетки инсулиномы крысы INS-1, авторы показали, что стимулируемая экспрессия мутантной формы транскрипционного фактора HNF1A приводит к повышению уровней микроРНК-103 и микроРНК-224. Уровни этих микроРНК также были повышены в сыворотке пациентов с диабетом типа MODY3 по сравнению со здоровыми родственниками. Более того, уровни микроРНК-103 позволяли различить пациентов с диабетом типа MODY3 и диабетом 2-го типа [47]. Эта же группа авторов выявила повышение уровней микроРНК-103 и микроРНК-224 в моче у пациентов с диабетом типа MODY3 и диабетом типа 1 по сравнению со здоровыми индивидуумами [48]. На основании своих исследований авторы предполагают, что микроРНК-224 может быть использована в качестве маркера гибели β -клеток как безопасная альтернатива биопсии поджелудочной железы. Механизмы, определяющие повышение уровней микроРНК-103 и -224 при диабете MODY3, на сегодняшний день не известны.

Вторая группа авторов (W. Fendler с соавт., 2016) показала, что уровни микроРНК-24, -27b, -199a и -223 понижены в сыворотке крови у пациентов с диабетом типа MODY5 по сравнению с пациентами с диабетом MODY3. Кроме этого, уровни микроРНК-24 позволяли отличить пациентов с диабетом MODY3 еще и от пациентов с диабетом типа MODY2 и пациентов с диабетом 1-го типа [49]. Также эти авторы показали, что подавление экспрессии транскрипционного фактора HNF1B в клетках печени человека HepG2 с помощью малых интерферирующих РНК приводит к уменьшению уровней микроРНК-24, -27b, -199a и -223. Это позволило им предположить, что причиной уменьшения уровней исследуемых микроРНК в сыворотке пациентов с диабетом типа MODY5 может быть обусловленное мутациями в гене HNF1B понижение их экспрессии в гепатоцитах.

Таким образом, результаты работ последних лет демонстрируют, что измерение уровней циркули-

рующих микроРНК, которые вовлечены в сигнальные пути, регулируемые генами мутированными у пациентов с MODY-диабетом, может быть альтернативным способом точной диагностики различных типов MODY-диабета. Помимо этого, данные микроРНК могут стать одним из инструментов предварительного скрининга и отбора пациентов с неочевидным диагнозом «диабет» для дальнейшего генетического тестирования.

Благодарности

«Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-34-60170 мол_а_дк»

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org. 1999. 1–26.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007. 30:42–47.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974. 43:339–357.
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical uvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975. 24:44–53.
- Kuraeva TL, Zilberman LI, Titovich EV, et al. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sacharnii diabet=Diabetes mellitus*. 2011. 1:20–27. In Russian [Куряева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., и др. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011. 1:20–27].
- Kim SH. Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know? *Diabetes Metab J*. 2015. 39:468–477.
- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996. 384:458–460.
- Tanizawa Y, Weissenbach J, Beckmann JS, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1992. 356:162–164.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996. 384:455–458.
- Staffers DA, Ferrer J, Clarke WL et al. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nature Genetics*. 1997. 17:138–139.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*. 1997. 17:384–385.
- Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia*. 2001. 44:2098–2103.
- Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutiérrez-Aguilar R, et al. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *J Biol Chem*. 2009. 284:36482–36490.
- Torsvik J, Johansson S, Johansen A, et al. Mutations in the VNTR of the carboxyl-ester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes. *Hum Genet*. 2010. 127:55–64.
- Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. 92:2821–2826.
- Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA, et al. Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *BMC Med Genet*. 2010. 11:42.
- Borowiec M, Liew CW, Thompson R, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. 106:14460–14465.
- Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, et al. ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): clinical features and treatment perspective. *Diabetes Ther*. 2016. 7:591–600.
- Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One*. 2012. 7e37423.
- Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus. *Am J Hum Genet*. 2015. 97:177–185.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008. 4:200–213.
- Nikitina IL. Nonautoimmune diabetes mellitus in children. *Lechashchii vrach=Physician*. 2010. 6:22–27. In Russian [Никитина И.Л. Неаутоиммунный сахарный диабет у детей. *Лечащий врач*. 2010. 6:22–27].
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010. 53:2504–2508.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2006. 7:352–360.
- McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*. 2013. 50:403–415.
- Bedoya FJ, Matschinsky FM, Shimizu T, et al. Differential regulation of glucokinase activity in pancreatic islets and liver of the rat. *J Biol Chem*. 1986. 261:10760–10764.
- Kritis AA, Argyrokastritis A, Moschonas NK, et al. Isolation and characterization of a third isoform of human hepatocyte nuclear factor 4. *Gene*. 1996. 173:275–280.
- Duncan SA, Nagy A, Chan W. Murine gastrulation requires HNF-4 regulated gene expression in the visceral

endoderm: tetraploid rescue of *Hnf-4(-/-)* embryos. *Development*. 1997. 124:279–287.

29. Nammo T, Yamagata K, Tanaka T, et al. Expression of HNF-4alpha (MODY1), HNF-1beta (MODY5), and HNF-1alpha (MODY3) proteins in the developing mouse pancreas. *Gene Expr Patterns*. 2008. 8:96–106.

30. Poll AV, Pierreux CE, Lokmane L, et al. A vHNF1/TCF2-HNF6 cascade regulates the transcription factor network that controls generation of pancreatic precursor cells. *Diabetes*. 2006. 55:61–69.

31. Teo AK, Wagers AJ, Kulkarni RN. New opportunities: harnessing induced pluripotency for discovery in diabetes and metabolism. *Cell Metab*. 2013. 18:775–791.

32. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care*. 2004. 27:1102–1107.

33. Owen K, Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001. 15:309–323.

34. Flannick J, Johansson S, Njølstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016.

35. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004. 116:281–297.

36. Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nature Rev. Mol. Cell Biol*. 2009. 10:126–139.

37. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010. 11:597–610.

38. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010. 56:1733–1741.

39. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108:5003–5008.

40. Kondratov K, Kurapeev D, Popov M, et al. Heparinase treatment of heparin-contaminated plasma from coronary artery bypass grafting patients enables reliable quantification of microRNAs. *Biomol Detect Quantif*. 2016. 8:9–14.

41. Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*. 2004. 432:226–230.

42. Taylor DD1, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008. 110:13–21.

43. Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res*. 2010. 70:9798–9807.

44. Brase JC, Johannes M, Schlomm T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer*. 2011. 128:608–616.

45. Properzi F, Logozzi M, Fais S. Exosomes: the future of biomarkers in medicine. *Biomark Med*. 2013. 7:769–778.

46. Zhao H, Bi T, Qu Z, et al. Expression of miR-224-5p is associated with the original cisplatin resistance of ovarian papillary serous carcinoma. *Oncol Rep*. 2014. 32:1003–1012.

47. Bonner C, Nyhan KC, Bacon S, et al. Identification of circulating microRNAs in HNF1A-MODY carriers. *Diabetologia*. 2013. 56:1743–1751.

48. Bacon S, Engelbrecht B, Schmid J, et al. MicroRNA-224 is readily detectable in urine of individuals with diabetes mellitus and is a potential indicator of beta-cell demise. *Genes (Basel)*. 2015. 6:399–416.

49. Fendler W, Madzio J, Kozinski K, et al. Differential regulation of serum microRNA expression by HNF1β and HNF1α transcription factors. *Diabetologia*. 2016. 59:1463–1473.

Информация об авторах:

Петрова Татьяна Александровна, к.б.н., н.с. НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Кондратов Кирилл Александрович, к.б.н., с.н.с. НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Федоров Антон Владимирович, к.б.н., зав. НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., зав. кафедрой детских болезней, зав. НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Артемьева Ирина Юрьевна, н.с. НИЛ детской эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ.

Author information:

Tatiana A. Petrova, PhD, Researcher, laboratory of molecular cardiology, Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Kirill A. Kondratov, PhD, Senior researcher, laboratory of molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis, Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anton V. Fedorov, PhD, Head of the laboratory of molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis, Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina L. Nikitina, MD, Head of the laboratory of pediatric endocrinology, Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina Y. Artemeva, Researcher, laboratory of pediatric endocrinology, Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head of the Institute of molecular biology and genetics, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОСТИШЕМИЧЕСКИЙ НЕЙРОГЕНЕЗ: ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ходанович М.Ю., Кисель А.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Россия

Контактная информация:

Кисель Алена Андреевна
Томский государственный университет
пр. Ленина, д. 36,
Томск, Россия, 634050
E-mail: kisell.alena@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 24.10.2016
и принята к печати 29.11.2016.*

Резюме

В настоящее время существует два основных подхода к изучению восстановления мозга после ишемического инсульта. Один из них связан с введением стволовых клеток в повреждённый мозг. Другой подход направлен на стимуляцию эндогенных процессов восстановления, в частности, постнатального нейрогенеза. Настоящий обзор рассматривает изменения постнатального нейрогенеза, вызванные ишемией мозга, и возможные пути регуляции этого процесса. Множество исследований на моделях животных демонстрируют, что нейрогенез в основном усиливается после ишемии, однако, несмотря на усиленную пролиферацию и миграцию нейрональных предшественников к зоне инсульта, большинство новых нейронов погибает, так и не созрев. Кроме того, усиление нейрогенеза в патологическом состоянии происходит в основном за счёт рекрутинга новых стволовых клеток, а не за счёт дополнительных делений клеток-предшественниц, что приводит, в конечном итоге, к ещё большему снижению способности к регенерации. Таким образом, эндогенных репаративных механизмов недостаточно, и необходим поиск новых мишеней для активизации пролиферации, выживания и созревания новых нейронов после ишемического инсульта. В качестве потенциальных регуляторов постшемического нейрогенеза рассматриваются ростовые факторы, системы нейротрансмиттеров и противовоспалительные препараты, а также показанное в последнее время перепрограммирование астроцитов в нейроны.

Ключевые слова: ишемия мозга, инсульт, постнатальный нейрогенез, нейрональные стволовые клетки, модели на животных

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 21–31.

////////////////////////////////////

NEUROGENESIS AFTER CEREBRAL ISCHEMIA: CLINICAL APPLICATION PROSPECTS

Khodanovich M.Yu., Kisel A.A.

Tomsk State University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Alena A. Kisel
Tomsk State University
Lenina pr., 36
Tomsk, Russia, 634050
E-mail: kisel.alena@gmail.com

Received 24 October 2016; accepted
29 November 2016.



Abstract

Today two main approaches are in the focus of neurobiological studies of brain recovery after a stroke. The first is concerned with the infusion of stem cells in damaged brain. The second approach is directed at the stimulation of endogenous reparative processes, in particular, adult neurogenesis. This review considers alterations of adult neurogenesis caused by cerebral ischemia and possible pathways of its regulation. Numerous studies performed on animals have shown that adult neurogenesis is mostly increased after cerebral ischemia. Increased proliferation of neural stem cells and migration of newborn cells towards to infarct zone make adult neurogenesis a potential target for brain recovery. However, the most part of newborn neurons die before reaching maturity. Besides, an increase of neurogenesis in pathological conditions is mainly due to recruitment of new stem cells, but not due to an additional precursor-cells division that results in an overall decline of the regeneration capacity. Thus, the endogenous reparative mechanisms are not sufficient, and the search for new targets to promote proliferation, survival, and maturation of new neurons after a stroke is needed. Neurotransmitter systems, growth factors, and anti-inflammatory drugs are considered as potential regulators of post-ischemic neurogenesis. Besides, recent studies showed direct reprogramming of astrocytes to neurons after brain damage.

Key words: cerebral ischemia, stroke, adult neurogenesis, neural stem cells, animal model.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (6): 21–31.

Введение

Сосудистые заболевания мозга занимают второе место среди ведущих причин смертности после ишемической болезни сердца [1]. В нашей стране ежегодно регистрируется более 450 тысяч случаев мозгового инсульта [2]. Крайне важной для успешности реабилитации после перенесенного инсульта является разработка новых подходов к стимуляции процессов регенерации мозговой ткани. Сегодня в фокусе нейробиологических исследований восстановления мозга после инсульта находятся два основных подхода: введение стволовых клеток и стимуляция эндогенных репаративных процессов [3].

Недавнее открытие постнатального нейрогенеза и его изменений в ответ на повреждение нервной ткани направило усилия нейробиологов на изуче-

ние возможности использования этих процессов как основы для лечения различных неврологических расстройств с высокой социальной значимостью, таких как инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, травма мозга и рассеянный склероз. Модели инсульта, как правило, выполняются на интактных грызунах и поэтому наиболее близки к цереброваскулярным заболеваниям человека по сравнению с моделями других патологий центральной нервной системы, например, трансгенными моделями. Возможно, в связи со всеми вышеперечисленными фактами и высокой социальной значимостью ишемического инсульта, исследования постнатального нейрогенеза на моделях ишемии мозга являются наиболее широко распространёнными. Данный обзор посвя-

щён проблемам изменения постнатального нейрогенеза после ишемии мозга и потенциальным регуляторам этих процессов.

Постнатальный нейрогенез

Доминирующая в прошлом столетии догма о том, что нервные клетки не могут пролиферировать постнатально, была опровергнута в 1965 году Альтманом [4], который показал существование нейрогенеза во взрослом мозге млекопитающих. Данный феномен привлек широкое внимание позднее, когда были обнаружены пулы нейрональных стволовых клеток в нескольких регионах мозга [5]. Образование новых нейронов во взрослом мозге было продемонстрировано у грызунов [6], приматов [7] и человека [8]. У большинства взрослых млекопитающих пролиферация нейрональных стволовых клеток (НСК) происходит в двух нейрогенных зонах: субвентрикулярная зона боковых желудочков (SVZ) [9] и субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа (SGZ) [10]. Субвентрикулярная зона боковых желудочков служит основным источником новых нейронов мозга [9]. Незрелые нейроны, также известные как нейробласты, образующиеся из НСК субвентрикулярной зоны, мигрируют вдоль рострального миграционного пути в обонятельную луковицу, где они дифференцируют в зрелые interneurons [11]. Нейробласты, образовавшиеся в субгранулярном слое зубчатой извилины, мигрируют в пределах гранулярного слоя [12, 13].

В SGZ можно выделить два типа нейрональных предшественников с различной морфологией и экспрессирующими различные маркеры, специфичные для определенного типа НСК. Предшественники первого типа, также известные как молчащие нейрональные предшественники (quiescent neural progenitors, QNPs) [14], имеют радиальные отростки, распространяющиеся по всему гранулярному клеточному слою и во внутренний молекулярный слой. Эти клетки экспрессируют нестин, глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillar acid protein, GFAP), виментин и транскрипционный фактор Sox2 [14, 15]. Хотя молчащие нейрональные предшественники и экспрессируют астроцитарный маркер GFAP, морфологически и функционально они всё же отличаются от зрелых астроцитов [15]. Нейрональные предшественники второго типа были названы амплифицирующими (amplifying neural progenitors, ANPs), они имеют биполярную морфологию и не экспрессируют GFAP и виментин [14, 15]. Исследования, выполненные на трансгенных мышах, которым был введен репортерный ген нестина, сцепленный с зеленым флуоресцентным белком (GFP) [16, 17], показали, что именно мол-

чащие нейрональные предшественники являются «истинными» НСК, которые обнаруживают низкий уровень пролиферации (~1%) и после активации подвергаются асимметричному делению, образуя амплифицирующие нейрональные предшественники [14]. Множество исследований продемонстрировали, что пул нейрональных стволовых клеток ограничен и катастрофически уменьшается с возрастом [14, 18, 19]. Причины, лежащие в основе этого связанного с возрастом уменьшения, могут включать гибель или дифференцировку НСК. Предполагается, что молчащие нейрональные предшественники, начавшие цикл деления, вместо возвращения в состояние покоя вовлекаются в 2-3 дополнительных цикла асимметричного деления и затем исчезают, превратившись в астроциты [14]. Амплифицирующие нейрональные предшественники вступают в каскад симметричных делений, дифференцируются в нейробласты, а затем и в незрелые нейроны. Эта стадия сопровождается гибелью 3/4 незрелых нейронов [14, 15], и причины этой гибели всё ещё неизвестны. Примерно через 30 дней после деления новообразованные клетки обнаруживают морфологию и набор маркеров, типичные для зрелых нейронов [20].

Во взрослом мозге SVZ является главной нишей стволовых клеток [21]. SVZ находится сразу за эпендимой и представляет собой тонкий клеточный слой, тянущийся вдоль боковых желудочков мозга. Здесь существует три типа клеточных предшественников: тип В GFAP-положительных предшественников, тип С промежуточных амплифицирующих клеток и тип А мигрирующих нейробластов [15, 22, 23]. Идентификация предшественников в SVZ основана, главным образом, на анализе морфологии с помощью электронной микроскопии, однако клетки типов С и А могут быть определены с помощью мечения их бромдезоксисуридином (BrdU) или 3H-тимидином, а также по специфичным молекулярным маркерам, таким как фактор транскрипции Dlx2, даблкортин (DCX), молекула нейрональной адгезии, связанная с полисиаловой кислотой (PSA-NCAM). В отличие от предшественников в зубчатой извилине, нейрональные предшественники, образующиеся в SVZ, мигрируют на достаточно большое расстояние вдоль рострального миграционного пути, чтобы достичь окончательного пункта своего назначения в обонятельной луковице [23]. Клетки типа В дают начало промежуточным амплифицирующим клеткам типа С. Они, в свою очередь, продуцируют нейрональные предшественники (клетки типа А), которые пролиферируют и мигрируют вдоль рострального миграционного пути [11].

У взрослых грызунов клетки движутся из SVZ в обонятельную луковицу, формируя длинные цепочки [24]. Эти клетки имеют удлинённую морфологию с выдающимся лидирующим отростком, на конце которого находится конус роста [11]. Цепочка мигрирующих А-клеток окружена астроцитами (В-клетки) [24]. Функция астроглии, формирующей «футляр» вокруг движущихся нейробластов, до конца не ясна. Известно, что астроциты не являются необходимым условием для миграции цепочки предшественников [25], однако факторы, секретируемые астроцитами, вероятно, усиливают миграцию нейробластов SVZ [26]. Как только клетки достигают коры обонятельной луковицы, они отделяются от цепочки, самостоятельно мигрируют к более поверхностным слоям и развиваются в гранулярные и перигломерулярные нейроны.

Существуют исследования, в которых нейрогенез взрослого мозга в норме был показан и в некоторых других, непролиферативных областях мозга, таких как гипоталамус [27] и кора [28]. Кроме того, есть большое количество свидетельств постнатального нейрогенеза в непролиферативных областях мозга (стриатум, кора, перивентрикулярная область гипоталамуса, поле СА1 гиппокампа) в условиях ишемии мозга [29]. Множество исследований показали значительные изменения постнатального нейрогенеза при других патологиях мозга.

Нейрогенез после локальной ишемии

Подавляющее большинство исследований нейрогенеза после ишемического инсульта выполнено на стандартной модели односторонней окклюзии срединной мозговой артерии (middle cerebral artery occlusion, МСАО) [29-34]. Эта модель хорошо стандартизирована на грызунах и может быть реализована с помощью окклюзии срединной мозговой артерии как временно, так и необратимо, что приводит к нарушению кровоснабжения коры больших полушарий и стриатума в одном полушарии мозга.

Большая часть исследований, проведённых на модели МСАО, показывает усиление нейрогенеза и миграцию большого количества нейрональных предшественников из SVZ к зоне повреждения, где они достигают созревания и включаются в нейронные сети [29, 35]. Усиление пролиферации, вызванное обратимой локальной ишемией, начинается билатерально как в SVZ, так и в зубчатой извилине в течение двух дней, достигает пика к 1-2 неделям и возвращается к контрольному уровню по истечении 3-4 недель после реперфузии [36-40]. Thored et al. (2005) предоставил свидетельство того, что ишемический инсульт ведёт к продолжительным изменениям в нише стволовых клеток в SVZ, ко-

торые сохраняются даже через 2 и 6 недель после инсульта [41]. Кроме того, количество молодых нейронов (DCX+ клетки) в стриатуме остаётся увеличенным до 16 недель после МСАО. В недавнем исследовании R. Lin с соавт. (2015) [42] было получено доказательство возникновения и длительного функционирования многочисленных новых ниш стволовых клеток рядом с третьим и четвёртым желудочками после МСАО. Подобные результаты были получены при внутрижелудочковом введении основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF).

В ряде исследований также показан корковый нейрогенез после локальной ишемии [43-46], однако вопрос происхождения этих клеток всё ещё обсуждается. Gould с соавт. (1999) [7] показали корковый нейрогенез у взрослых приматов в норме, но этот феномен не был подтверждён другими исследователями [48, 49]. Возможно, НСК, имеющиеся в коре в небольших количествах, изменяют свой потенциал к образованию нейронов в ответ на патологические состояния, такие как ишемия [48, 49].

Наиболее важный вопрос состоит в том, выживают ли вновь образованные нейроны, появляющиеся после инсульта, и встраиваются ли они в существующие сети, чтобы заменить собой погибшие нервные клетки. Известно, что лишь часть индуцированных ишемией нейробластов в стриатуме превращается в зрелые нейроны [40]. Z. Kokaia с соавт. (2006) не смогли получить каких-либо доказательств, подтверждающих, что новые нейробласты остаются в недифференцированном состоянии, что свидетельствует о гибели значительной части этих клеток [50]. Подобные результаты были получены также в недавнем исследовании Q. Li et al. (2015) [48]. Thored et al. (2006) обнаружили, что молодые нейроны, образованные после моделирования инсульта, либо выживают в течение нескольких месяцев, либо гибнут вследствие апоптоза, опосредованного каспазой [41]. Кроме того, новые нейроны стриатума с большой долей вероятности гибнут, если не установят синаптические связи или не начнут получать соответствующие трофические сигналы. Было обнаружено, что популяция молодых нейронов выживала к четвертому месяцу после инсульта, что свидетельствует о возможности интеграции и поступлении трофических факторов в область повреждённого инсультом стриатума [41].

К сожалению, общее число молодых, выживших и созревших нейронов катастрофически мало для лечения повреждений, вызванных инсультом. Arvidsson et al. (2002) количественно оценили функциональный вклад постишемического нейрогенеза и обнаружили, что было замещено менее

0,2% всех погибших после МСАО нейронов статума и ещё меньшее количество нейронов коры [40]. В недавнем исследовании Q. Li с соавт. (2015) предположили, что нейрональные предшественники представлены в коре взрослых крыс с ишемическим повреждением мозга, при этом они могут дифференцироваться в астроциты и незрелые нейроны, однако большинство последних оказывается неспособно достичь стадии зрелости [48].

Нейрогенез после тотальной ишемии

Модель тотальной ишемии менее стандартизирована, и на ней проведено сравнительно меньше исследований постишемического нейрогенеза. Среди моделей тотальной ишемии мозга наиболее часто используется двухсосудистая модель ишемии переднего мозга у монгольских песчанок [51, 52] и двухсосудистая модель ишемии с гипотензией у крыс [53, 54]. Основным недостатком модели ишемии переднего мозга у монгольских песчанок для изучения нейрогенеза является то, что реализуемая ишемия мозга характеризуется спазмами в постишемический период, в то время как известно, что судороги могут стимулировать нейрогенез сами по себе [52]. Двухсосудистая модель ишемии с гипотензией у крыс [53, 54] реализуется путём окклюзии обеих общих сонных артерий с одновременным снижением кровяного давления и последующей реперфузией. Исследования нейрогенеза на модели обратимой тотальной ишемии головного мозга (окклюзия четырёх магистральных сосудов, кровоснабжающих мозг) встречаются редко [55]. Кроме того, выполнено исследование нейрогенеза на трехсосудистой модели тотальной ишемии с реперфузией [56, 57].

Большинство исследований, проведённых на моделях тотальной ишемии с двусторонней окклюзией сонных артерий у песчанок [51, 52] и крыс [53, 54], показали увеличенную пролиферацию в зубчатой извилине, начинающуюся на 3–5-е сутки после операции, достигающую пика к 8–10-м суткам и возвращающуюся к контрольным значениям на 3–5-й неделях после ишемии [23, 29]. В нашем исследовании [57] было обнаружено увеличение количества молодых нейронов на 10-й день после моделирования ишемии и снижение нейрогенеза к 30-м суткам. Используя окрашивание с двойным мечением (BrdU+/NeuN+ нейроны), R. Salazar-Colocho et al. (2008) обнаружили, что значительные фракции клеток в зубчатой извилине, появившиеся на 7–10-е сутки после операции, демонстрируют фенотип зрелых нейронов через месяц после ишемии [52]. В то же время количество молодых нейронов (DCX+ клеток) значительно уменьшалось

по сравнению с ложнооперированными животными в ранний период после моделирования ишемии [54], что свидетельствует о крайне негативном влиянии ишемического повреждения на выживаемость молодых нейронов. Известно, что на уровень пролиферации предшественников в SGZ влияет продолжительность тотальной ишемии, но не интенсивность гибели клеток поля CA1 [51].

Усиленный нейрогенез после тотальной ишемии также был продемонстрирован в SVZ и перивентрикулярной зоне гипоталамуса вблизи III желудочка [54, 58, 59]. Предшественники в SVZ экспрессируют множество маркеров незрелых нейронов, включая PSA-NCAM, DCX, нестин и β -III тубулин, и мигрируют вдоль рострального миграционного пути к обонятельной луковице [59].

Nakatomi et al. (2002) показали, что спустя 28 дней после практически полной гибели нейронов поля CA1 гиппокампа, вызванной тотальной ишемией мозга у взрослых крыс, в этой зоне появляется некоторое количество новых нейронов. Они продемонстрировали, что эти новые нейроны мигрируют из перивентрикулярной зоны в поле CA1 для восстановления повреждённого гиппокампа. Исследования также показали, что структура дендритов поля CA1 восстанавливалась, а животные выполняли тест в лабиринте Морриса гораздо успешнее на 84–120-е сутки, если им вводили эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) или фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) после тотальной ишемии [58]. В исследовании же Bendel et al. (2005) показано, что репопуляция нейронов поля CA1 после тотальной ишемии у взрослых крыс приводит к восстановлению функций памяти и способности к пространственному обучению [60].

Потенциальные мишени для восстановительного нейрогенеза

Постнатальный нейрогенез регулируется множеством как внутриклеточных, так и внеклеточных факторов [61–64]. Эндогенные внеклеточные факторы локального микроокружения, также называемого «нейрогенной нишей», включают нейрональные предшественники, окружающие зрелые клетки, межклеточные взаимодействия, секретлируемые факторы и нейротрансмиттеры [10, 61–64]. Некоторые из этих факторов рассматриваются ниже.

Ростовые и нейротрофические факторы

Нейротрофические факторы представляют собой внеклеточные сигнальные белки. У млекопитающих было выделено четыре нейротрофических фактора: фактор роста нервов (NGF), мозгоспец-

ифический нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин 3 (neurotrophin 3, NT-3) и нейротрофин 4/5 (NT-4/5) [65]. Нейротрофины связываются с рецепторами тирозинкиназы, известными как TrkB-рецепторы, и ко-рецепторами p75NTR. Оба типа рецепторов экспрессируются на поверхности нейрональных предшественников во взрослом мозге в зонах SVZ и SGZ [66]. Роль BDNF и NGF в постишемическом нейрогенезе сегодня изучается более широко, чем роль других нейротрофинов.

BDNF регулирует выживаемость нейронов, их миграцию, дифференцировку и рост синапсов [67, 68]. Кроме того, BDNF модулирует силу синаптической связи корковых нейронов [69]. При внутрижелудочковом введении BDNF снижал размер зоны инсульта после локальной ишемии у крыс [70, 71] и защищал ткань мозга от воспаления [44]. С другой стороны, внутривенное введение BDNF не уменьшало размер инсульта, однако улучшало восстановление моторных функций и запускало обширную нейрональную коррекцию [72].

NGF поддерживает рост и выживание нервных клеток [73], способствует дифференциации стволовых клеток в нейроны и обеспечивает миграцию новообразованных нейронов [74]. NGF опосредует нейропротекцию через фосфорилирование обогащённого пролином Akt-субстрата (PRAS) и взаимодействие с белком активации тирозин-3-монооксигеназы/триптофан-5-монооксигеназы, тета-полипептидом (YWHAQ) и фосфорилированным Akt (pAkt) [75]. Интраназальная доставка NGF при моделировании локальной ишемии у крыс уменьшала размер инфарктной зоны и усиливала выживаемость и пролиферацию клеток предшественников [76].

Ростовые факторы — это внеклеточные белки, которые обеспечивают клеточный рост и поддерживают разнообразное биологическое окружение. Показано, что некоторые ростовые факторы вовлечены в регулирование нейрогенеза во взрослом мозге, наиболее важными из них являются фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Эти ростовые факторы обеспечивают взаимодействие лигандов с рецепторами, относящимися к семейству тирозинкиназ [29]. Внутрижелудочковое введение FGF-2 усиливало пролиферацию в гиппокампе взрослых крыс [77]. IGF-1 также усиливал нейрогенез во взрослом гиппокампе *in vivo* как при продолжительном подкожном, так и при внутрижелудочковом введении [78, 79]. Более того, IGF-1 необходим для правильной миграции нейробла-

стов из SVZ по роstralному миграционному пути [80]. Кроме того, показано, что IGF-1 стимулирует дифференцировку гиппокампальных клеток предшественников взрослого мозга в олигодендроциты *in vitro* и *in vivo* благодаря ингибированию сигнального пути костного морфогенетического белка (BMP) [81].

Известно, что локальная ишемия в значительной степени индуцирует экспрессию IGF-1 [82], а также стимулирует IGF-связывающие белки, которые играют роль транспортёров IGF-1, а также стимулирует экспрессию рецепторов IGF-1 на пролиферирующих нейрональных предшественниках в SVZ и зубчатой извилине мозга крыс [29]. Если нейтрализовать IGF-1 в мозге крыс после ишемии путём введения в боковые желудочки антител к этому ростовому фактору, то вызванная ишемией пролиферация значительно снизится [83]. Таким образом, IGF-1 способствует выживанию вновь образованных нервных клеток, в то время как другие ростовые факторы могут запускать пролиферацию [29].

Нейротрансмиттеры

Нейротрансмиттеры являются неотъемлемой частью системы регуляции пролиферации нейрональных предшественников во взрослом мозге, их дифференцировки, синаптической интеграции и нейрогенеза, связанного с активностью животного.

Глутамат играет важную роль в постишемической нейрональной гибели и нейрогенезе, изменяет экспрессию и функции рецепторов. Как было показано, активация NMDA-рецепторов глутамата подавляет пролиферацию предшественников, в то время как антагонисты NMDA-рецепторов запускают этот процесс [84, 85]. Bernabeu и Sharp (2000) показали, что антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов снижали нейрогенез в зубчатой извилине после тотальной ишемии [86]. Kluska с соавт. (2005) обнаружили усиление нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа у крыс под действием NMDA-антагониста, который вводили во время моделирования локальной ишемии, вызванной фототромбозом [87]. Arvidsson с соавт. (2001) обнаружили, что после локальной ишемии нейрогенез блокировался антагонистами NMDA-, но не AMPA-рецепторов [88].

Было показано, что введение антидепрессантов, в частности, ингибитора обратного захвата серотонина — флуоксетина, усиливает нейрогенез у здоровых животных, а также способствует выживанию новых нейронов после ишемии в модели МСАО [89]. В нашем исследовании мы также продемонстрировали, что флуоксетин положительно влияет на восстановление гиппокампального нейрогене-

за у крыс на модели тотальной ишемии головного мозга [90]. Li с соавт. (2009) [91] показали, что введение флуоксетина уменьшало у мышей когнитивный дефицит, вызванный локальной ишемией, при этом влияние флуоксетина на пространственную память отменялось введением ингибитора теломеразы, который блокировал нейрогенез. Уменьшение сенсомоторного дефицита у мышей после введения флуоксетина также наблюдали в модели тотальной ишемии, вызванной остановкой сердца [92]. Авторы предполагают, что положительный эффект флуоксетина был ассоциирован с усилением нейрогенеза, однако никаких дополнительных исследований с использованием иммуногистохимического окрашивания в данной работе проведено не было.

Роль других нейротрансмиттеров в регуляции постшемического нейрогенеза пока остаётся менее ясной. Полагают, что дофамин [93], как и ацетилхолин [94], играют важную роль в постнатальном нейрогенезе. Однако значимость этих нейротрансмиттеров в модуляции постшемического нейрогенеза ещё необходимо оценить.

Воспаление

Ишемический инсульт связан с воспалительными процессами, которые оказывают комплексное влияние на несколько стадий нейрогенеза в стриатуме [95]. Факторы, высвобождаемые активированной микроглией и макрофагами могут, с одной стороны, стимулировать пролиферацию НСК в SVZ, как IGF-1 [41, 83], а с другой стороны, подавлять её, как при воздействии фактора некроза опухолей α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), действующим через рецептор TNF-R1 [96]. При этом неизвестно, что именно запускает нейрогенез в стриатуме: само повреждение или связанное с ним воспаление.

В ряде исследований обнаружено, что воспаление подавляет нейрогенез в зубчатой извилине [97, 98] посредством снижения выживаемости новых нейронов. Liu с соавт. показали на модели воспаления у мышей, что продолжительное введение липополисахарида вызывает снижение числа молодых нейронов на 85%, однако его влияние на зрелые нейроны не обнаружено [99]. Предотвращение воспаления у крыс с помощью миноциклина [100] или нестероидного противовоспалительного препарата индометацина [101] усиливало постшемический нейрогенез. С другой стороны, хроническое воспаление нервной системы, индуцированное липополисахаридом, введённым стереотаксически в зубчатую извилину, показало функциональную интеграцию новых, появившихся уже во взрослом мозге, высокопластичных гиппокампальных нейронов [96]. Кроме того, недавнее исследование

К. Z. Chapman с соавт. демонстрирует, что воспаление без гибели нейронов, вызванное введением липополисахарида непосредственно в стриатум, является достаточным условием для запуска нейрогенеза, сходного с таковым после ишемического инсульта у крыс [101].

Гиппокампальный нейрогенез у мышей может снижаться под воздействием провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-6 [102] и оксида азота [103], которые выделяются выделяемыми клетками иммунной защиты. Для оксида азота (NO) показана важная сигнальная функция во многих патологических процессах. В частности, NO образуется в постшемическом мозге и модулирует вызванный инсультом нейрогенез [29, 95]. Zhang et al. (2001) показали, что введение донора NO значительно усиливает пролиферацию клеток в SVZ и зубчатой извилине как у здоровых крыс, так и после ишемии [104]. Показано, что влияние NO на постшемический мозг зависит от изоформы NO-синтазы. Zhu et al. (2003) продемонстрировали, что ингибирование индуцибельной изоформы NOS (iNOS) предотвращает постшемический нейрогенез [105]. Увеличение iNOS изменяет дифференцировку астроцитов из образованных в SVZ предшественников после MCAO [106]. Эндотелиальная изоформа (eNOS) вызывает ослабление нейрогенеза и ангиогенеза после локальной ишемии [107]. Эффекты eNOS, вероятно, опосредованы ростовыми факторами BDNF и VEGF, которые были снижены у eNOS-нокаутных мышей после локальной ишемии [107]. С другой стороны, Sun с соавт. (2005) показали, что снижение нейрональной изоформы NOS (nNOS), как и введение ингибитора nNOS 7-нитроиндазона, способствует усилению постшемического нейрогенеза [108].

Возможный резерв стволовых клеток — активированная астроглия

Как уже отмечалось ранее, в норме нейрогенез у млекопитающих наблюдается, главным образом, только в пределах нейрогенных ниш. Однако в условиях ишемии мозга ситуация изменяется: нарушается гематоэнцефалический барьер, вследствие чего существенно меняется внеклеточная среда вне нейрогенных ниш. Pforte с соавт. [54] на модели тотальной ишемии у крыс было показано, что активированная астроглия в зоне поражения вне нейрогенной ниши начинает экспрессировать нестин — маркер стволовых клеток. В недавнем исследовании Lin с соавт. [42] обнаружили, что моделирование инсульта у крыс (модель MCAO) приводило к возникновению новых нейрогенных ниш по средней линии вблизи III и IV желудочков

и было сходно с эффектом интравентрикулярного введения фактора роста FGF-2.

Исследования последних лет убеждают в том, что перепрограммирование астроглии в новые нейроны при определенных условиях возможно. Исследованиями Yamanaka с коллегами была впервые показана возможность перепрограммирования фибробластов мыши и человека в плюрипотентные стволовые клетки с использованием только четырех факторов транскрипции Oct4, Sox2, Klf4, и c-Мус [109]. Оказалось, что перепрограммированные могут быть не только фибробласты. Рядом работ на культуре клеток была показана возможность перепрограммирования астроцитов, перицитов и олигодендроцитов в функциональные нейроны [110-113]. Более того, W. Niu с соавт. [114] затем было показано, что введение в стриатум, не являющийся нейрогенной нишей, с помощью лентивируса гена SOX2 (одного из факторов Яманак) с человеческим промотером hGFAP, который избирательно индуцирует экспрессию этого белка в астроглии, приводит к перепрограммированию астроцитов в молодые DCX+ нейроны. Стратегия перепрограммирования астроглии в нейроны может послужить новой стратегией стимуляции процессов регенерации после инсульта и в настоящее время является крайне популярной.

Заключение

Ишемия мозга в значительной степени видоизменяет нейрогенез, протекающий у взрослых млекопитающих в норме. Изменения зависят от используемой модели ишемии мозга и размеров зоны инфаркта. Усиление нейрогенеза в патологических условиях происходит в основном за счёт инициации новых стволовых клеток, но не за счёт дополнительных делений клеток предшественников, что приводит к последующему снижению восстановительного потенциала. В условиях ишемии мозга возможно также возникновение новых нейрогенных ниш посредством перепрограммирования астроцитов в стволовые клетки с их последующим делением и дифференцировкой в нейроны. Значительная часть новообразованных нейронов гибнет, не достигая состояния зрелости, поэтому существующих эндогенных механизмов регенерации мозга недостаточно для восстановления после инсульта, и необходима дополнительная стимуляция с помощью лекарственных препаратов. Среди потенциальных мишеней для регуляции постишемического нейрогенеза можно выделить ростовые факторы, серотонинэргическую и глутаматэргическую системы, противовоспалительные препараты. Сегодня исследовательскими группами во всем мире прилагаются

значительные усилия для того, чтобы понять молекулярные механизмы пролиферации, выживания, дифференцировки и созревания новых нейронов в условиях ишемии мозга, что даёт нам надежду на более успешные терапевтические стратегии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ №14-45-00040.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. 10 ведущих причин смерти в мире: информ. бюл. ВОЗ № 310. Всемирная организация здравоохранения. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (4.10.2016).
2. Stahovskaya LV, Klyuchihina OA, Bogatyreva MD et al. Epidemiology of stroke in Russia based on territorial-population register. *J. Neurol. Psychiatry.* 2013; 5: 4-10. In Russian [Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013, 5:4-10].
3. Wang J, Yang W, Xie H et al. Ischemic stroke and repair: current trends in research and tissue engineering treatments. *Regen. Med. Res.* 2014; 2:1-10.
4. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J. Comp. Neurol.* 1965; 124:319-335.
5. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science.* 1992; 255:1707-1710.
6. Chen Y, Sun FY. Age-related decrease of striatal neurogenesis is associated with apoptosis of neural precursors and newborn neurons in rat brain after ischemia. *Brain Res.* 2007; 1166:9-19.
7. Gould E, Reeves AJ, Fallah M et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96:5263-5267.
8. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.* 1998; 4:1313-1317.
9. Conover JC, Allen RL. The subventricular zone: new molecular and cellular developments. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002; 59:2128-2135.
10. Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL et al. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Res.* 2009; 19:672-682.
11. Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science.* 1994; 264:1145-1148.
12. Stanfield BB, Trice JE. Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections. *Exp. Brain Res.* 1988; 72:399-406.

13. Markakis EA, Gage FH. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles. *J. Comp. Neurol.* 1999; 406:449-460.
14. Encinas JM, Michurina TV, Peunova N et al. Division-Coupled Astrocytic Differentiation and Age-Related Depletion of Neural Stem Cells in the Adult Hippocampus. *Cell Stem Cell.* 2011; 8:566-579.
15. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and Functional Implications of Adult Neurogenesis. *Cell.* 2008; 132:645-660.
16. Encinas JM, Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85:243-272.
17. Mignone JL, Kukekov V, Chiang AS et al. Neural stem and progenitor cells in nestin-GFP transgenic mice. *J. Comp. Neurol.* 2004; 469:311-324.
18. Artegiani B, Calegari F. Age-related cognitive decline: Can neural stem cells help us? *Aging.* 2012; 4:176-186.
19. Sun LY. Hippocampal IGF-1 expression, neurogenesis and slowed aging: clues to longevity from mutant mice. *Age.* 2006; 28:181-189.
20. Saxe MD, Battaglia F, Wang JW et al. Ablation of hippocampal neurogenesis impairs contextual fear conditioning and synaptic plasticity in the dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103:17501-17506.
21. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *J. Neurosci.* 2002; 22:629-634.
22. Balu DT, Lucki I. Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33:232-252.
23. Cayre M, Canoll P, Goldman JE. Cell migration in the normal and pathological postnatal mammalian brain. *Prog. Neurobiol.* 2009; 88:41-63.
24. Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science.* 1996; 271:978-981.
25. Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron.* 1997; 18:779-791.
26. Mason HA, Ito S, Corfas G. Extracellular signals that regulate the tangential migration of olfactory bulb neuronal precursors: inducers, inhibitors, and repellents. *J. Neurosci.* 2001; 21:7654-7663.
27. Cheng MF. Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front. Neuroendocrinol.* 2013; 34:167-178.
28. Takemura NU. Evidence for neurogenesis within the white matter beneath the temporal neocortex of the adult rat brain. *Neurosci.* 2005; 134:121-132.
29. Wiltrot C, Lang B, Yan Y et al. Repairing brain after stroke: A review on post-ischemic neurogenesis. *Neurochem. Int.* 2007; 50:1028-1041.
30. Ishibashi S, Kuroiwa T, Sakaguchi M et al. Glectin-1 regulates neurogenesis in the subventricular zone and promotes functional recovery after stroke. *Exp. Neurol.* 2007; 207:302-313.
31. Zheng GQ, Cheng W, Wang Y et al. Ginseng total saponins enhance neurogenesis after focal cerebral ischemia. *J. Ethnopharmacol.* 2011; 133:724-728.
32. Wang Y, Zhao Z, Chow N et al. Activated protein C analog promotes neurogenesis and improves neurological outcome after focal ischemic stroke in mice via protease-activated receptor. *Brain Res.* 2013; 1507:97-104.
33. Kang SS, Keasey MP, Arnold SA et al. Endogenous CNTF mediates stroke-induced adult CNS neurogenesis in mice. *Neurobiol. Disease.* 2013; 49:68-78.
34. Chern CM, Liao JF, Wang YH et al. Melatonin ameliorates neural function by promoting endogenous neurogenesis through the MT2 melatonin receptor in ischemic-stroke mice. *Free Radical Biol. Med.* 2012; 52:1634-1647.
35. Kaneko N, Sawamoto K. Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci. Res.* 2009; 63:155-164.
36. Jin K, Minami M, Lan JQ et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98:4710-4715.
37. Zhang RL, Zhang ZG, Zhang L et al. Proliferation and differentiation of progenitor cells in the cortex and the subventricular zone in the adult rat after focal cerebral ischemia. *Neurosci.* 2001; 105:33-41.
38. Dempsey RJ, Sailor KA, Bowen KK et al. Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: effect of exogenous IGF-1 and GDNF. *J. Neurochem.* 2003; 87:586-597.
39. Zhu DY, Liu SH, Sun HS et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23:223-229.
40. Arvidsson A, Collin T, Kirik D et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.* 2002; 8:963-970.
41. Thored P, Arvidsson A, Cacci E et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006; 24:739-747.
42. Lin R, Cai J, Nathan C et al. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiol. Dis.* 2015; 74:229-239.
43. Gu W, Brannstrom T, Wester P. Cortical neurogenesis in adult rats after reversible photothrombotic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20:1166-1173.
44. Jiang Y, Wei N, Zhu J et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on local inflammation in experimental stroke of rat. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:1-10.
45. Palmer TD, Markakis EA, Willhoite AR et al. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J. Neurosci.* 1999; 19:8487-8497.
46. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96:5768-5773.
47. Rakic P. Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3:65-71.
48. Li QQ, Qiao GQ, Ma J et al. Cortical neurogenesis in adult rats after ischemic brain injury: most new neurons fail to mature. *Neural. Regen. Res.* 2015; 10:277-285.
49. Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells After stroke. *Stroke.* 2002; 33:1362-1368.

50. Kokaia Z, Thored P, Arvidsson A et al. Regulation of stroke-induced neurogenesis in adult brain--recent scientific progress. *Cereb. Cortex*. 2006; 16:i162-i167.
51. Liu J, Solway K, Messing RO et al. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J. Neurosci*. 1998; 18:7768-7778.
52. Salazar-Colocho P, Lanciego JL, Del Rio J et al. Ischemia induces cell proliferation and neurogenesis in the gerbil hippocampus in response to neuronal death. *Neurosci. Res*. 2008; 61:27-37.
53. Kee NJ, Preston E, Wojtowicz JM. Enhanced neurogenesis after transient global ischemia in the dentate gyrus of the rat. *Exp. Brain Res*. 2001; 136:313-320.
54. Pforte C, Henrich-Noack P, Baldauf K et al. Increase in proliferation and gliogenesis but decrease of early neurogenesis in the rat forebrain shortly after transient global ischemia. *Neurosci*. 2005; 136:1133-1146.
55. Yagita Y, Kitagawa K, Ohtsuki T et al. Neurogenesis by progenitor cells in the ischemic adult rat hippocampus. *Stroke*. 2001; 32:1890-1896.
56. Kisel AA, Chernyshova GA, Smol'yakova VI et al. Effect of fluoxetine on hippocampal neurogenesis after global cerebral ischemia in rats. *Neuroscience for medicine and psychology : XI International Interdisciplinary Congress*. 2015;198-199.
57. Kisel AA, Chernyshova GA, Smol'yakova VI et al. Hippocampal neurogenesis in the new model of global cerebral ischemia. *New Operational Technologies (Newot'2015) : proceedings of the 5th International Scientific Conference*. 2015; 030004:1-5.
58. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*. 2002; 110:429-441.
59. Iwai M, Hayashi T, Zhang WR et al. Induction of highly polysialylated neural cell adhesion molecule PSANCAM in postischemic gerbil hippocampus mainly dissociated with neural stem cell proliferation. *Brain Res*. 2001; 902:288-293.
60. Bendel O, Bueters T, von Euler M et al. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2005; 25:1586-1595.
61. Alvarez-Buylla A, Lim DA. For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron*. 2004; 41:683-686.
62. Ma DK, Kim WR, Ming GL et al. Activity-dependent extrinsic regulation of adult olfactory bulb and hippocampal neurogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2009; 1170:664-673.
63. Ma DK, Ming GL, Song H. Glial influences on neural stem cell development: cellular niches for adult neurogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2005; 15:514-520.
64. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*. 2002; 417:39-44.
65. Zweifel L, Kuruvilla SR, Ginty DD. Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signalling. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6:615-625.
66. Faigle R, Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1830:2435-2448.
67. Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev*. 2000; 14:2919-2937.
68. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Ann. Rev. Neurosci*. 2001; 24:677-736.
69. Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME. Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science*. 1994; 263:1618-1623.
70. Schabitz WR, Schwab S, Spranger M et al. Intraventricular brain derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1997; 17:500-506.
71. Yamashita K, Wiessner C, Lindholm D et al. Post occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of the middle cerebral artery in rat. *Metab. Brain Dis*. 1997; 12:271-280.
72. Schabitz WR, Berger C, Kollmar R et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor treatment and forced arm use on functional motor recovery after small cortical ischemia. *Stroke*. 2004; 35:992-997.
73. Ding J, Cheng Y, Gao S et al. Effects of nerve growth factor and Noggin-modified bone marrow stromal cells on stroke in rats. *J. Neurosci. Res*. 2011; 89:222-230.
74. Mashayekhi F. Neural cell death is induced by neutralizing antibody to nerve growth factor: an in vivo study. *Brain Dev*. 2008; 30:112-117.
75. Saito A, Narasimhan P, Hayashi T et al. Neuroprotective role of a proline-rich Akt substrate in apoptotic neuronal cell death after stroke: relationships with nerve growth factor. *J. Neurosci*. 2004; 24:1584-1593.
76. Cheng S, Ma M, Ma Y et al. Combination therapy with intranasal NGF and electroacupuncture enhanced cell proliferation and survival in rats after stroke. *Neurol. Res*. 2009; 31:753-758.
77. Rai KS, Hattiangady B, Shetty AK. Enhanced production and dendritic growth of new dentate granule cells in the middle-aged hippocampus following intracerebroventricular FGF-2 infusions. *Eur. J. Neurosci*. 2007; 26:1765-1779.
78. Aberg MA, Aberg ND, Hedbäcker H et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci*. 2000; 20:2896-2903.
79. Lichtenwalner RJ, Forbes ME, Bennett SA et al. Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis. *Neuroscience*. 2001; 107:603-613.
80. Hurtado-Chong A, Yusta-Boyo MJ, Vergaño-Vera E et al. IGF-I promotes neuronal migration and positioning in the olfactory bulb and the exit of neuroblasts from the subventricular zone. *Eur. J. Neurosci*. 2009; 30:742-755.
81. Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK et al. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. *J. Cell Biol*. 2004; 164:111-122.
82. Gluckman P, Klempt N, Guan J et al. A role for IGF-1 in the rescue of CNS neurons following hypoxic-ischemic injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1992; 182:593-599.
83. Yan YP, Sailor KA, Vemuganti R et al. Insulin-like growth factor-1 is an endogenous mediator of focal ischemia-induced neural progenitor proliferation. *Eur. J. Neurosci*. 2006; 24:45-54.

84. Cameron HA, Hazel TG, McKay RD. Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters. *J. Neurobiol.* 1998; 36:287-306.
85. Nacher J, Alonso-Llosa G, Rosell DR et al. NMDA receptor antagonist treatment increases the production of new neurons in the aged rat hippocampus. *Neurobiol. Aging.* 2003; 24:273-284.
86. Bernabeu R, Sharp FR. NMDA and AMPA/kainate glutamate receptors modulate dentate neurogenesis and CA3 synapsin-I in normal and ischemic hippocampus. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2000; 20:1669-1680.
87. Kluska MM, Witte OW, Bolz J et al. Neurogenesis in the adult dentate gyrus after cortical infarcts: effects of infarct location N-methyl-D-aspartate receptor blockade and anti-inflammatory treatment. *Neuroscience.* 2005; 135:723-735.
88. Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. N-methyl-D-aspartate receptor mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14:10-18.
89. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2000; 20:9104-9110.
90. Khodanovich MY, Kisel AA, Chernysheva GA et al. Effect of Fluoxetine on Neurogenesis in Hippocampal Dentate Gyrus after Global Transient Cerebral Ischemia in Rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161:351-354.
91. Li WL, Cai HH, Wang B et al. Chronic Fluoxetine Treatment Improves Ischemia-Induced Spatial Cognitive Deficits Through Increasing Hippocampal Neurogenesis After Stroke. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87:112-122
92. Taguchi N, Nakayama S, Tanaka M. Fluoxetine has neuroprotective effects after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse. *Resuscitation.* 2012; 83:652-656.
93. Borta A, Hoglinger GU. Dopamine and adult neurogenesis. *J. Neurochem.* 2007; 100:587-595.
94. Kotani S, Yamauchi T, Teramoto T et al. Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats. *Neuroscience.* 2006; 142:505-514.
95. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 4:1573-1584.
96. Jakubs K, Bonde S, Iosif RE et al. Inflammation regulates functional integration of neurons born in adult brain. *J. Neurosci.* 2008; 28:12477-12488.
97. Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S et al. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100:13632-13637.
98. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science.* 2003; 302:1760-1765.
99. Liu Z, Fan Y, Won SJ et al. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2007; 38:146-152.
100. Hoehn BD, Palmer TD, Steinberg GK. Neurogenesis in rats after focal cerebral ischemia is enhanced by indomethacin. *Stroke.* 2005; 36: 2718-2724.
101. Chapman KZ, Ge R, Monni E et al. Inflammation without neuronal death triggers striatal neurogenesis comparable to stroke. *Neurobiol. Dis.* 2015; 83:1-15.
102. Vallieres L, Campbell IL, Gage FH et al. Reduced hippocampal neurogenesis in adult transgenic mice with chronic astrocytic production of interleukin-6. *J. Neurosci.* 2002; 22:486-492.
103. Packer MA, Stasiv Y, Benraiss A et al. Nitric oxide negatively regulates mammalian adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100:9566-9571.
104. Zhang R, Zhang L, Zhang Z et al. A nitric oxide donor induces neurogenesis and reduces functional deficits after stroke in rats. *Ann. Neurol.* 2001; 50:602-611.
105. Zhu DY, Liu SH, Sun HS et al. Expression of inducible nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia stimulates neurogenesis in the adult rodent dentate gyrus. *J. Neurosci.* 2003; 23:223-229.
106. Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K et al. Distribution of inducible nitric oxide synthase and cell proliferation in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2006; 1093:190-197.
107. Chen J, Zacharek A, Zhang C et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates brain-derived neurotrophic factor expression and neurogenesis after stroke in mice. *J. Neurosci.* 2005; 25:2366-2375.
108. Sun Y, Jin K, Childs JT et al. Neuronal nitric oxide synthase and ischemia-induced neurogenesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25:485-492.
109. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126:663-676.
110. Blum R, Heinrich C, Sánchez R et al. Neuronal network formation from reprogrammed early postnatal rat cortical glial cells. *Cereb. Cortex.* 2011; 21:413-424.
111. Heinrich C, Bergami M, Gascón S et al. Sox2-mediated conversion of NG2 glia into induced neurons in the injured adult cerebral cortex. *Stem Cell Reports.* 2014; 3:1000-1014.
112. Karow M, Sánchez R, Schichor C et al. Reprogramming of pericyte-derived cells of the adult human brain into induced neuronal cells. *Cell Stem Cell.* 2012; 11:p. 471-476.
113. Heinrich C, Spagnoli FM, Berninger B. In vivo reprogramming for tissue repair. *Nat. Cell Biol.* 2015; 17:204-211.
114. Niu W, Zang T, Zou Y et al. In vivo reprogramming of astrocytes to neuroblasts in the adult brain. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15:1164-1175.

Информация об авторах:

Ходанович Марина Юрьевна, д.б.н., профессор, Томский государственный университет;

Кисель Алена Андреевна, аспирант, Томский государственный университет.

Author information:

Marina Yu. Khodanovich, Dr. Sc., professor, Tomsk State University;

Alena A. Kisel, PhD-student, Tomsk State University.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗРИТЕЛЬНОЙ АУРЫ ПРИ МИГРЕНИ И ЭПИЛЕПСИИ

Нестерова С.В.¹, Одинцова Г.В.², Иванова Н.Е.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии
наук, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт
имени профессора А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Одинцова Галина Вячеславовна
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» —
филиал ФГБУ «СЗФМИЦ
им. В. А. Алмазова» Минздрава России
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014
E-mail: ajo@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 05.11.2016
и принята к печати 19.12.2016.*

Резюме

Цель данной работы — сравнительный клинический анализ зрительной ауры у больных мигренью с аурой и симптоматической затылочной эпилепсией на основе собственных данных и литературного обзора. **Материал и методы.** Приведены данные собственного исследования. В основу положено клиническое наблюдение 2 групп пациентов: 99 с мигренью и 155 с эпилепсией. Применялись клинико-неврологический метод, интервьюирование, проведен анализ литературных данных. **Результаты.** Определены в когортах частота мигрени с аурой — 17%, затылочной эпилепсии — 3,2%. Приведены характеристики зрительных аур при мигрени и эпилепсии. **Выводы.** Структурированы критерии для дифференциальной диагностики зрительных аур при мигрени и эпилепсии на основе различий зрительного образа, динамики зрительных феноменов, распространения образов в поле зрения, длительности ауры, времени возникновения последующей головной боли.

Ключевые слова: мигрень, эпилепсия, аура

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 32–39.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF VISUAL AURA IN MIGRAINE AND EPILEPSY

Nesterova S.V.¹, Odintsova G.V.², Ivanova N.E.²

¹ Bechterev Institute of Human brain, Saint Petersburg, Russia

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Galina V. Odintsova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: ajo@mail.ru

Received 05 November 2016; accepted
19 December 2016.

Abstract

The objective of this work is comparative clinical analysis of the visual aura in patients with migraine with aura and symptomatic occipital epilepsy which is based on our own data and literature review. **Design and methods.** We have analyzed the published data and have given the results of our study. The study is based on clinical observation of 2 groups of patients: 99 patients with migraine and 155 patients with epilepsy. We have used clinical-neurological method and interviewing. **Results.** It was detected the frequency of migraine with aura -17% and occipital epilepsy -3.2%. The characteristics of the visual aura in migraine and epilepsy were showed. **Conclusion.** Sometimes differential diagnosis of occipital epilepsy from migraine with aura can be difficult, especially when there is no tonic or clonic motor manifestations. However, visual aura of migraine is different from aura in occipital epilepsy by visual images, dynamics and distribution of visual phenomena in the field of view, the duration of the aura and the time of occurrence of the subsequent headache.

Key words: migraine, epilepsy, aura

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 32–38.

Мигрень и эпилепсия — пароксизмальные состояния, которые имеют разные механизмы патогенеза, но сходные клинические черты: кратковременность расстройств, частое сочетание эмоциональных, двигательных и вегетативных нарушений в момент пароксизма, нормальный неврологический статус в межприступном периоде, положительный ответ на антиконвульсанты [1]. В клинической практике необходимо дифференцировать неэпилептические пароксизмальные состояния от эпилепсии. Объединяющим нейрофизиологическим признаком этих состояний считается определенная функциональная организация центральной нервной системы — так называемый «пароксизмальный мозг».

Диагностические трудности вызывают эпилепсия с затылочными пароксизмами и мигрень с аурой. При обоих заболеваниях возникает зрительная аура, а после зрительных нарушений может наступать головная боль. Особые трудности

при дифференциальной диагностике могут представлять приступы мигрени с типичной аурой без головной боли.

Цель данной работы — сравнительный клинический анализ зрительной ауры у больных мигренью с аурой и симптоматической затылочной эпилепсией на основе собственных данных и литературного обзора.

Материал и методы. В основу исследования положено клиническое наблюдение 2 групп пациентов: 99 пациентов с мигренью и 155 пациентов с эпилепсией в возрасте от 18 до 55 лет. Пациенты с мигренью были разделены на 3 подгруппы в соответствии с классификацией мигрени (МКГБ-III бета-версия, 2013): 1-я подгруппа — мигрень без ауры (МБА), 2-я подгруппа — мигрень с аурой (МА), 3-я подгруппа — хроническая мигрень (ХрМ).

При эпилепсии критерием включения являлся подтверждённый диагноз в соответствии с классификацией эпилепсий Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 1989), основанный на совокупности клинических, электрофизиологических и нейрорадиологических данных. В группе эпилепсии выделены генерализованные и фокальные эпилепсии с определением доли затылочной эпилепсии в подгруппе фокальных форм. Проведен анализ литературных данных клинических характеристик аур при эпилепсии и мигрени. Применялись клиничко-неврологический метод (сбор жалоб и анамнеза заболевания, неврологический осмотр) и клиническое интервьюирование с использованием диагностических анкет, опросников и шкал. Анализ феномена ауры проводился с помощью дневников головной боли и эпилепсии, заполненных пациентами и включавших пункты относительно ауры, и шкалы VARS, которая заполнялась врачом по результатам полуструктурированного интервью. Шкала оценки зрительной ауры (VARS) представляет собой балльную оценку наличия пяти характеристик зрительного симптома: длительность 5-60 мин (3 балла), развитие постепенное в течение 5 или более минут (2 балла), скотома (2 балла), зигзагообразная линия или фортификационный спектр (2 балла) и односторонние симптомы (1 балл). Максимальная сумма баллов VARS — 10. Диагноз мигрени с аурой устанавливается, если балл VARS равен 5 или более. Шкала оценки зрительной ауры (VARS) имеет высокую чувствительность — 91% и специфичность 96% [2]. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ системы STATISTICA for Windows (версия 5.5.). Применялся Mann-Whitney U Test, при $p < 0,05$ различия считались достоверными. Все показатели приведены в формате $M \pm StD$, Me — медиана.

Результаты. Средний возраст пациентов с мигренью составил $35,8 \pm 8,7$ (Me 34) года. Средний возраст больных эпилепсией составил $25,6 \pm 5,3$ года (Me 25).

Когорту пациентов с мигренью представили 94 женщины — 95% и 5 мужчин — 5%. По клиническим формам мигрени: мигрень без ауры диагностирована у 57 пациентов (57%), мигрень с аурой у 17 (17%), хроническая мигрень у 26 (26%). Диагноз мигрени с аурой выявлен у 3 мужчин (18%) и 14 женщин (82%). При этом мигрень без ауры (МБА) выявлена у 2 мужчин, что составило 2,4%. Среди мужчин мигрень с аурой (МА) выявлена у 3 из 5 мужчин (60%), а среди женщин — у 15% (14 из 94). Средний возраст дебюта мигрени у пациен-

тов с МБА — $22,5 \pm 11,3$ (Me 22), пациентов с МА — $15,7 \pm 7,5^*$ (Me 14), пациентов с ХрМ — $18,0 \pm 9,6$ (Me 18) лет, в когорте — $20,2 \pm 10,5$ (Me 19). Дебют мигрени с аурой (МА) приходится на более молодой возраст, чем дебют мигрени без ауры (МБА), различия статистически значимы ($*p=0.04$) [3]. При мигрени с аурой (МА) средняя длительность приступа 22,3 часа, что достоверно ниже по сравнению с мигренью без ауры (МБА) ($p=0.006$) и по сравнению с когортой ($p=0.016$). Не выявлено достоверных различий по частоте возникновения приступов мигрени, характеру и интенсивности головной боли при мигрени с аурой при сравнении с мигренью без ауры и когортой. Средняя частота приступов в месяц: МБА — 5,15, МА — 4,14, когорта — 9,68. Баллы ВАШ (визуально-аналоговая шкала боли): МБА — 8,03, МА — 7,77, когорта — 8 баллов. Трансформация мигрени в хроническую форму при МА отмечалась редко — в 1% случаев (у 1 пациента).

У всех пациентов с мигренью с аурой отмечалась зрительная аура (в 100% случаев). Чисто зрительная аура встречалась у 41% пациентов (7 из 17). Зрительная аура сопровождалась чувствительной в 10 из 17 случаев (59%). Первой, как правило, развивалась зрительная аура. Чувствительные неврологические симптомы ауры сочетались со зрительными и не возникали самостоятельно. Зрительные нарушения были представлены позитивными феноменами у 14 пациентов (в 82% случаев): мерцание, блески, светящиеся «мушки», в виде «солнечных зайчиков», мерцающая скотома; и негативными феноменами у 11 пациентов (65%): скотомы и гемианопсия. Скотомы, по описанию пациентов, представляли собой «слепой след» после мерцающих фигур, который постепенно исчезал. При гемианопсии пациенты зачастую не могли точно идентифицировать латерализацию выпадения полей зрения. Гемианопсия возникала у 7 пациентов с мигренью, из них у 2 пациентов с их слов была битемпоральная гемианопсия, у 2 — гомонимная гемианопсия, остальные затруднялись в описании своих ощущений. У 3 пациентов (18%) зрительные нарушения были представлены исключительно негативными симптомами — гемианопсией. Симптомы ауры возникали перед головной болью в большинстве случаев или одновременно, и головная боль не возникала до начала ауры. Приступы мигрени с аурой у мужчин чаще провоцировал яркий или мерцающий свет или стресс, у женщин — начало менструации или гормональные нарушения (в 6 из 14 случаев — 43%) или стресс.

Таким образом, возраст дебюта мигрени с аурой приходится на более молодой возраст, чем при

мигрени без ауры. Мигрень с аурой достоверно чаще встречается у мужчин. При мигрени с аурой приступы головной боли короче по длительности, чем при мигрени без ауры. По нашим данным, при мигрени с аурой приступы головной боли не отличались по интенсивности и частоте возникновения от приступов при мигрени без ауры. При анализе клинических симптомов мигренозной ауры наиболее частыми были зрительные нарушения, представленные позитивными и негативными феноменами, и реже исключительно негативными симптомами.

При эпилепсии фокальные формы заболевания составили 64,5% (100 из 155 пациентов). Структура фокальных эпилепсий: симптоматическая височная эпилепсия (СВЭ) — 76 пациентов (76%), лобная эпилепсия (СЛЭ) — 14 (14%), теменная эпилепсия (СТЭ) — 5 (5%), затылочная эпилепсия (СЗЭ) — 5 (5%). По частоте встречаемости на 1-м месте стоит СВЭ, на 2-м — СЛЭ, 3-е место делят СТЭ и СЗЭ. Представленность затылочных эпилепсий в когорте составила 3,2% (у 5 из 155 пациентов) [4,5]. По данным других исследователей, распространенность затылочных эпилепсий составляет от 5% до 10% всех эпилепсий. Более низкая частота встречаемости затылочных эпилепсий связана с тем, что в исследование включались лица старше 18 лет, при этом идиопатическая форма затылочной эпилепсии чаще встречается в детском возрасте. Зрительная аура перед приступами не отмечалась только у одного пациента, в 80% случаев (4 из 5) предшествовала окуломоторным симптомам.

Аура при эпилепсии — это фокальный припадок, протекающий при сохранном или измененном сознании, который обычно предшествует комплексному фокальному или вторично генерализованному припадку, но может встречаться изолированно. Пациент переживает ауру перед потерей сознания, и память об этом может сохраняться. Некоторые пациенты забывают о наличии ауры вследствие ретроградной амнезии. Эпилептическая зрительная аура, возникающая при поражении затылочной доли, как правило, проявляется видением цветных точек или дисков, ярких искр, многоцветных, чаще всего круговой или сферической формы элементов, лент, ярко-красным окрашиванием окружающих предметов (простые зрительные галлюцинации) или в виде образов каких-то лиц, отдельных частей тела, фигур (сложные зрительные галлюцинации). При сложных зрительных галлюцинациях могут меняться размеры предметов (макро- или микропсия), искажаться контуры предметов (метаморфопсия), возникать палинопсии (зрительные персеверации), мозаичное и кинематографическое зрение. Иногда выпадают поля зрения (гемиа-

нопсия), возможна полная потеря зрения (амавроз). Простые зрительные галлюцинации обычно представлены разноцветным круговым паттерном, который развивается очень быстро (секунды), довольно короткие по длительности — несколько секунд и редко до 1-3 минут [6]. В течение приступа зрительные галлюцинации, начинающиеся обычно на периферии, могут захватывать все поле зрения и приобретать сложный характер. Зрительные симптомы часто связаны с иктальными окуломоторными симптомами, к которым относятся: 1) тоническая девиация глаз; 2) окулоклонус или нистагм; 3) повторяющееся моргание или трепетание век, а также с изменением уровня сознания. Сложные зрительные галлюцинации при эпилепсии могут наблюдаться при височной или височно-затылочной локализации очага приступов.

Эпилептиформная активность может распространиться на передние отделы мозга, вызывая симптомы, характерные для височных, теменных и лобных долей, а также вторичные гемиконвульсии или генерализованные тонико-клонические приступы. При переходе эпилептиформной активности на латеральные отделы височной доли у пациентов возникают сложные слуховые галлюцинации, при переходе на медиальные отделы височной доли возникают симптомы, характерные для височной эпилепсии — эпигастральная аура, ороалиментарные и кистевые автоматизмы [7].

Обсуждение. Таким образом, зрительная аура чаще встречается при мигрени, чем при эпилепсии, учитывая эпидемиологические данные по распространенности мигрени с аурой и затылочной формы эпилепсии. Дифференциальная диагностика аур при данной патологии остается актуальной, несмотря на длительную историю изучения.

Термин «аура» используется уже почти две тысячи лет для обозначения сенсорных галлюцинаций, непосредственно предшествующих эпилептическому припадку. Слово *аура* впервые употребил учитель Галена Пелопс, впервые описал Аретеус Каппадокийский. В течение почти ста лет этот термин используют для обозначения аналогичных симптомов, возникающих при приступе «мигрени с аурой» [8]. В «Психологическом словаре» 2000 г. приводится следующее определение ауры: «Аура (от гр. аура — дуновение легкого ветерка) — субъективные переживания, которые предшествуют большому эпилептическому припадку. Эти переживания возникают за несколько секунд до припадка, и воспоминания о них сохраняются после его окончания. Больные могут видеть цветные пятна или блики, звезды, чувствуют аромат. Возникают галлюцинации, в част-

ности макropsии или микропсии. В эмоциональном плане может возникать страх или, наоборот, переживание счастья. В меньшем объеме данные переживания бывают также при мигрени, истерии. В этих случаях, кроме ощущения обдувания ветром, возникает онемение, слышится звон в ушах» [9].

При эпилепсии выделяют следующие типы аур (по Людерсу, 1991): вегетативная, обонятельная (укусные атаки Джексона), вкусовые, слуховые, психические, зрительные, соматосенсорные. Выделяют три основные группы аур в зависимости от симптомов: сенсорные, моторные (двигательные) и психические, также возможно сочетание симптомов. К сенсорной ауре относят нарушения восприятия в одной из сенсорных модальностей: зрительной, звуковой, чувствительной (гипестезии, парестезии), обонятельной, вкусовой. При психической ауре могут встречаться аффективные нарушения (страх, депрессия, радость или гнев), дисмнезия (ощущение уже виденного «дежа вю» или никогда не виденного «жене вю»), деперсонализация. Сложные галлюцинаторные ауры могут быть в виде восприятия сложных ощущений, отсутствующих в реальности. Общими для мигрени и затылочной эпилепсии являются зрительные нарушения при ауре.

Зрительная аура может быть представлена нарушениями, включающими как позитивные (мерцания, фортификационный спектр, фотопсии), так и негативные (скотома, гемианопсия) симптомы. Зрительные феномены, позитивные и негативные, могут быть простыми и сложными. Простые зрительные нарушения представляют собой бесцветные или коричневатато-серые скотомы, фотопсии или фосфены (светящиеся фигуры, появляющиеся самостоятельно в темноте). Сложные зрительные иллюзии включают ощущения яркого мерцающего света или фортификационный спектр [10]. Фо-

топсия — общее название ярких световых феноменов. Это могут быть вспышки, искры, молнии, мушки и белая пелена. *Фотопсии* — это субъективные световые ощущения, появляющиеся в поле зрения в виде искр, звездочек, вспышек, светящихся линий, колец, ярких пятен, огненных поверхностей, зигзагов, молний, бликов и др.; возникающие вследствие неадекватной стимуляции нейрорецепторов сетчатки и других отделов зрительного анализатора. Фотопсии является разновидностью зрительных феноменов энтоптического типа, так как причины, вызывающие подобные явления, носят характер внутренних, а не внешних, как обычные световые раздражители [11]. Примером фотопсии является «мерцающая» скотома, «фортификационный спектр» при мигрени, однако эти зрительные феномены относятся к сложным.

Фосфенами называют фотопсии, вызываемые механическим или электрическим раздражением какого-либо участка зрительного анализатора. Фосфены возникают, например, при надавливании пальцем на внутренний или наружный угол глаза. *Фосфен* — зрительное ощущение вспышек, светящихся точек, небольших линий, кругов и других геометрических фигур, появляющихся в темноте без воздействия источника света. Формы и цвет фосфенов бывают самыми разнообразными, но в большинстве своем они окрашены в слабые синеватые, желтоватые, зеленоватые и оранжевые оттенки [12]. Фосфены относятся к простым позитивным зрительным феноменам. Простые позитивные зрительные феномены: вспышки, пятна или иллюзии в виде геометрических фигур (точек, звезд, линий, кривых, кругов, искр или пламени) могут быть единичными или исчисляться сотнями [10].

Сложные зрительные иллюзии включают ощущения яркого мерцающего света (сцинтилляции):

Рисунок 1. Фортификационный спектр при мигрени



Рис. 1,а - форт Свеаборг



Рис. 1,б - фортификационный спектр

«фортификационный спектр» или мерцающая скотома. Другое название: классический цветовой спектр, мигренозная скотома или «фортификационная» скотома. *Спектр* — светящаяся скотома, видимая в поле зрения как переливающаяся разными цветами дуга, напоминающая радуго. Название «фортификационный» данное явление получило из-за схожести фигуры с зубчатыми стенами крепостных «укреплений» (рис.1).

Все эти названия соответствуют сложным зрительным иллюзиям, в принципе одному и тому же феномену в разных стадиях его временного развития, который может сопровождаться скотомой или оставлять после себя скотому. Сложные зрительные феномены часто представляют собой мерцающую зигзагообразную дугу или фигуру «бобовидной» формы, которая возникает в районе точки фиксации взора и, расширяясь в размерах, распространяется выпуклой частью из центра поля зрения к периферии, постепенно ослабевая по интенсивности, часто оставляя за собой скотому. Мерцающий дугообразный край такой фигуры сверкает ярким белым или золотистым цветом или переливается всеми цветами радуги.

Скотома — затемнение или выпадение поля зрения, негативный зрительный феномен. Негативная скотома обычно следует за мерцающей скотомой, при этом дефект поля зрения зачастую принимает необычную форму, может быть в форме боба или фасоли, в виде «кляксы». Поле зрения как бы затуманивается «бликом», как у человека, посмотревшего на яркое солнце или другой яркий источник света. При закрытых глазах негативная скотома не исчезает, а относительно ярко сияет на «экране внутреннего взора», т.к. представляет собой фотопсию. Скотомы обычно сопровождают позитивные зрительные феномены, но могут возникать самостоятельно. Негативные феномены часто описываются больными как мозаичные выпадения полей зрения в виде неопределённых тёмных пятен [13]. Негативные симптомы зрительной ауры могут быть представлены по типу гомонимной гемианопсии. В этих случаях, как и при всех проявлениях корковой слепоты, гемианопсия обнаруживается случайно, например, при внезапном исчезновении половины лица собеседника или при исчезновении части текста или иллюстрации на странице.

В развитии и распространении зрительных феноменов ауры обычно различают три стадии: 1-я — это фосфены, так называемое «небо в алмазах»; 2-я — «фортификационный» спектр или мерцающая скотома; 3-я стадия состоит из быстро меняющихся сложных геометрических узоров. У некоторых больных стадия фортификационных или мерцаю-

щих скотом возникает сразу, минуя стадию простых фосфенов [8]. Прохождение мерцающей скотомы по полю зрения со скоростью приблизительно 2–3 мм в минуту занимает около 20 минут, а частота мерцания достигает 10 в секунду [8]. Иногда аура ограничивается только появлением фосфенов. Более сложные зрительные феномены, не менее характерные для мигрени. Многоугольные фигуры — квадраты, ромбы, трапеции, треугольники, шестиугольники и более сложные геометрические фигуры, поверхность которых иногда усеяна их уменьшенными копиями, — могут преобладать в картине 3-й стадии развития зрительных иллюзий. Зрительные образы принимают формы кружевных, фасетчатых или кистевидных силуэтов, напоминают мозаику, пчелиные соты, турецкий ковер, отличаются чрезвычайной неустойчивостью и меняются, как картины в калейдоскопе, переходя друг в друга [8].

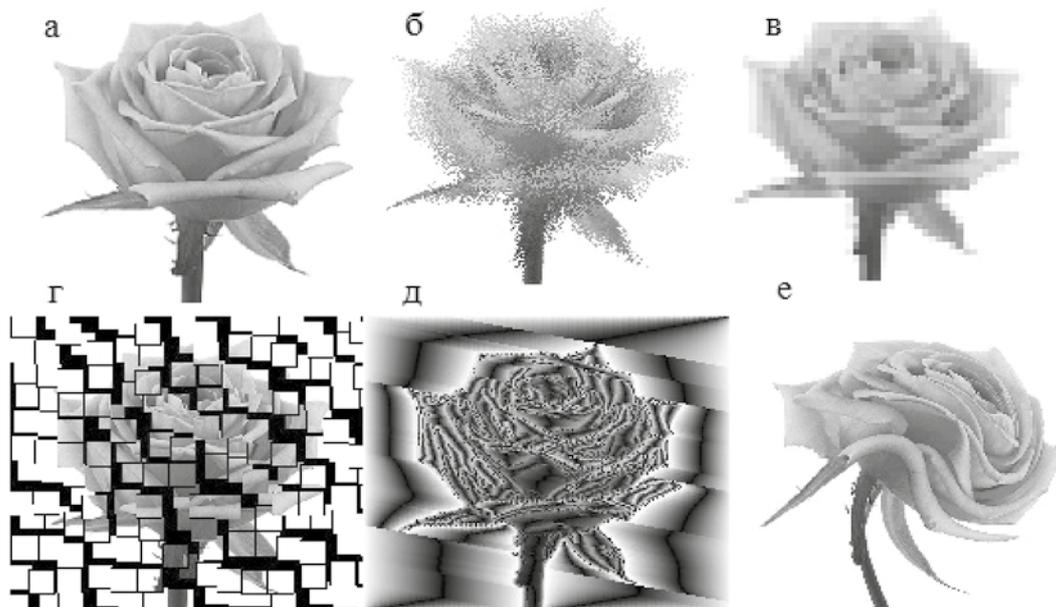
Сложные расстройства зрительного восприятия при ауре включают метаморфозии, микропсии, макропсии, мозаичное зрение, кинематографическое зрение, палинопсию. При *микро- и макропсии* окружающие предметы кажутся гораздо меньшего или большего размера, чем они есть в действительности. *Метаморфозия* — изменение и искривление контуров наблюдаемых предметов. *Палинопсия* (зрительная персеверация) — нарушение зрительного восприятия в виде сохранения или повторного возникновения зрительного образа предмета после его исчезновения из поля зрения. При *мозаичном зрении* теряется ощущение непрерывности пространства. Больной видит плоскую мозаику, лишённую осмысленного пространственного членения. При *кинематографическом зрении* на фрагменты распадается чувство времени — оно также теряет непрерывность и связность. Мир представляется больному как последовательность застывших кадров [8].

Стадии «мозаичного» зрения в течение зрительной ауры представлены на рис.2.

Таким образом, дифференциальная диагностика затылочной эпилепсии от мигрени с аурой остается сложной диагностической задачей, особенно когда отсутствуют тонические или клонические приступы при эпилепсии и головные боли при мигрени. Дифференциальная диагностика мигрени с аурой и затылочной эпилепсии должна базироваться на следующих клинических категориях:

1. Зрительный образ — при мигрени: вспышки света, зигзагообразные дуги или пятна бобовидной формы, переливающиеся мерцающие фигуры золотистого или белоснежного цвета; при затылочной эпилепсии: красочные многоцветные сферические образы;

Рисунок 2. Сложные расстройства зрительного восприятия при ауре: а – нормальное зрение; б– точечное; в – мозаичное; г — кубизм; д, е — метаморфозии



2. Динамика симптомов — при мигрени зрительные феномены развиваются на протяжении 5–30 минут, позитивные симптомы (фотопсии и фортификационный спектр) сменяются негативными (скотомой, временной гомонимной гемианопсией); для эпилепсии характерно быстрое развитие симптоматики в течение нескольких секунд, негативные симптомы не характерны;

3. Длительность ауры — при мигрени более 5 мин. (до 60 мин.), при затылочной эпилепсии менее 1 мин.;

4. Распространение в поле зрения — при мигрени образ возникает в центре поля зрения и постепенно увеличиваясь, распространяется на периферию, оставляя за собой скотому; при эпилепсии образ возникает на периферии, обычно в височной части поля зрения, увеличивается и/или копируется, перемещаясь в горизонтальной плоскости, может захватывать все поле зрения и приобретать сложный характер;

5. Развитие последующей головной боли — при мигрени головная боль начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала; при эпилепсии постиктальная головная боль возникает реже, через 3–15 минут после приступа [14].

Восстановление зрительных нарушений при мигрени и эпилепсии происходит без каких-либо остаточных явлений.

Заключение. Зрительная аура при мигрени отличается от ауры при затылочной эпилепсии: зрительными образами; динамикой зрительных феноменов

(для эпилепсии характерно быстрое развитие симптоматики в течение нескольких секунд, а негативные симптомы не характерны); длительность ауры (при мигрени более 5 мин. (до 60 мин.), при затылочной эпилепсии менее 1 мин.); распространением образа в поле зрения (при мигрени возникает в центре поля зрения и распространяется на периферию, при эпилепсии возникает на периферии и перемещается в горизонтальной плоскости, приобретая сложный характер, может захватывать все поле зрения); разной частотой и временем начала последующей головной боли (при мигрени начинается во время ауры или в течение 60 минут после ее начала; при эпилепсии постиктальная головная боль возникает через 3–15 минут после приступа). Восстановление зрительных нарушений при мигрени и эпилепсии происходит без остаточных явлений. Клинические различия аур являются основой дифференциальной диагностики мигрени и эпилепсии.

Публикация подготовлена в рамках поддержанного РГНФ научного проекта №15-06-10816.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- 1 Vejn AM, Vorob'eva OV. Universal cerebral mechanisms in the pathogenesis of paroxysmal disorders. Journal of neurology and psychiatry. 1999; 12:8-12. In Russian

- [Вейн А. М., Воробьева О. В. Универсальные церебральные механизмы в патогенезе пароксизмальных состояний. Журнал неврологии и психиатрии. 1999; 12:8-12].
- 2 Eriksen MK., Thomsen LL., Olesen J. The Visual Aura Rating Scale (VARS) for migraine aura diagnosis. *Cephalalgia*. 2005; 25 (10): 801-810.
 - 3 Nesterova SV. Epidemiology of the age of migraine debut. VI Baltic Congress on child neurology, the Congress proceedings. 2016; 247-249. In Russian [Нестерова С. В. Эпидемиология возраста дебюта мигрени. VI Балтийский конгресс по детской неврологии, сборник тезисов конгресса. 2016; 247-249].
 - 4 Odintsova GV, Chugunova AA. Clinical polymorphism as an indicator of physical well-being in the assessment of reproductive health in women with epilepsy. Scientific research: from theory to practice, proceedings of the VI Intern. scientific.-pract. Conf. 2015; 5(6):66-69. In Russian [Одинцова Г. В., Чугунова А. А. Клинический полиморфизм как показатель физического благополучия в оценке репродуктивного здоровья при женской эпилепсии. Научные исследования: от теории к практике, материалы VI Междунар. науч.-практ. конф. 2015; 5(6):66-69].
 - 5 Odintsova G, Koroleva N, Chugunova A et al. Reproductive health problems in women's epilepsy. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013; 35 (1): 298-299.
 - 6 Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing, 2005: 416-429.
 - 7 Williamson PD. Seizures with origin in the occipital and parietal lobes. In: Wolf P., ed. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey, 1994: 383-390.
 - 8 Sacks OW. *Migraine*. New York: Vintage; Rev Exp edition, 1999. p. 364.
 - 9 Dictionary of psychology, 2000. In Russian [Психологический словарь, 2000]. <http://dic.academic.ru/dic.nsf/psihologic/199/> (10 October 2016).
 - 10 Kotov AS. Co morbidity of migraine and epilepsy. *Polyclinic*. 2012; 4(1):35-39. In Russian [Котов А. С. Коморбидность мигрени и эпилепсии. *Поликлиника*. 2012; 4(1):35-39].
 - 11 <http://www.setchatka-glaza.ru/fotopsiya-prichiny-simptomu-lechenie/> (10 October 2016).
 - 12 <http://proglaza.ru/simptoms/fosfeny.html> (11 October 2016).
 - 13 Efremova IN. *Migraine with aura: clinical and neurophysiological features*. Author. diss. ... candidate of medical sciences: Moscow, 2004. In Russian [Ефремова И. Н. Мигрень с аурой: клинико-нейрофизиологические особенности. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Москва, 2004].
 - 14 Azimova YuEh, Tabeeva GR. *Migraine and epilepsy*. *Epilepsy and paroxysmal states*. 2009; 1(1): 21-25. In Russian [Азимова Ю. Э., Табеева Г. Р. Мигрень и эпилепсия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1(1): 21-25].
- Информация об авторах:**
 Нестерова Светлана Викторовна, аспирант ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН;
 Одинцова Галина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейрохирургии № 2 для детей «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Иванова Наталия Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-организационным отделом «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
- Author information:**
 Svetlana V. Nesterova, PhD student, Bechterev Institute of Human brain;
 Galina V. Odintsova, PhD. senior researcher of the department of neurosurgery № 2 for children of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;
 Nataliya E. Ivanova, Dr. Med Sc., professor, head of scientific-organizational department of Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

КИСТОАДЕНОМАТОЗ И СЕКВЕСТРАЦИЯ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Александров С.В.^{1,2}, Баиров В.Г.¹, Щеголева Н.А.¹, Яковлев А.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница №2 святой Марии Магдалины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Александров Сергей Владимирович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dgb2spb@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 07.12.2016
и принята к печати 22.12.2016.*

Резюме

Актуальность. Врожденная кистоаденоматозная мальформация легких (кистоаденоматоз легких) и секвестрация легких занимают в структуре врожденных пороков развития легких значимое место. Эти пороки подлежат в большинстве случаев хирургической коррекции. В настоящее время обсуждаются вопросы алгоритма диагностики, сроков и объема операции. Общие сроки развития этих пороков, встречающаяся картина сочетания гистологических изменений, соответствующих секвестрации и кистоаденоматозу, позволяют говорить о единой природе этих пороков. Склонность к инфицированию и развитию гнойно-воспалительных осложнений, малигнизации определяют единый подход к хирургическому лечению этих состояний. **Цель исследования.** Улучшить результаты лечения детей с кистоаденоматозом и секвестрацией легких, проведя анализ опыта, накопленного за период 2010-2016 гг. в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова». **Материалы и методы.** Пролечен 61 пациент с кистоаденоматозом и секвестрацией. Пациентам выполнено оперативное лечение с хорошим и отличным ближайшим и отдаленным **результатом.** **Выводы.** Родоразрешение беременных с установленным или заподозренным диагнозом порока развития легких должно производиться в специализированном перинатальном центре, имеющем хирургическое и реанимационное отделения для новорожденных и опыт лечения таких пациентов. В постнатальном периоде необходимо проводить рентгенологическое исследование и компьютерную томографию с контрастированием, причем эти виды обследования необходимо использовать также и во всех случаях имевшегося по данным внутриутробного УЗИ подозрения на порок легкого. Оптимальный срок для выполнения операции — первый месяц жизни.

Ключевые слова: Кистоаденоматозная мальформация легких, кистоаденоматоз легкого, секвестрация легкого

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 40–45.

CONGENITAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION AND PULMONARY SEQUESTRATION IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN

Aleksandrov S.V.^{1,2}, Bairov V.G.¹, Shchogoleva N.A.¹, Yakovlev A.V.¹

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² ST. MARY MAGDALENE CHILDREN'S CITY HOSPITAL № 2, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sergei V. Aleksandrov
Federal Almazov North-West Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: dgb2spb@mail.ru

Received 07 December 2016; accepted 22 December 2016.

Abstract

Background. Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) and pulmonary sequestration (PS) occupy significant place in the structure of congenital malformations of lung. These defects subject to surgical correction in many cases. Diagnostic algorithm, age and volume of operation are discussed. General terms of the development of these malformations, occurring picture of combination of histological changes corresponding PS and CCAM, suggest a single origin of these defects. The propensity to infection and the development of inflammatory complications and malignancy define a common approach to the surgical treatment of these conditions. **Objective.** Improve the results of treatment of children with CCAM and PS and analyze the experience for the period of 6 years in Federal Almazov North-West Medical Research Centre. **Design and methods.** 61 patients with CCAM and PS were treated. Patients underwent surgery with good and excellent immediate and long-term results. **Conclusions.** Delivery in pregnant women with suspected or established diagnosis of lung malformation should be performed in a specialized perinatal centers with surgical and intensive care unit for newborns and experience in treating these patients. In the postnatal period necessary to carry out X-ray and CT scan with contrast, these types of surveys should also be used in all cases available according to the prenatal ultrasound of the suspected malformation of the lung. The optimal time for surgery — the first month of life.

Key words: Congenital cystic adenomatoid malformation, CCAM, pulmonary sequestration

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 40–45.

Введение

Группа врожденных пороков развития легких разнообразна и представлена различными вариантами мальформаций. Врожденная кистоаденоматозная мальформация легких (далее — кистоаденоматоз) и секвестрация легких (далее — секвестрация) занимают в структуре врожденных пороков развития легких значимое место [1] и выявляются у 1 из 11000–35000 живорожденных [2,3]. Впервые кистозная болезнь легких описана в 1687 году, в современной литературе врожденный кистоаденоматоз легких был описан как самостоятельная нозологическая едини-

ца в 1949 году [4]. С тех пор объем знаний по этой патологии значительно расширился, хотя количество пациентов, представленное в обзорах работ различных клиник, невелико и составляет максимум 50-70 случаев [5,6]. В патогенезе этих пороков играют роль изменения, происходящие в ткани развивающихся легких на 7–17-й неделе гестации [1]. Общие сроки развития этих состояний, встречающаяся картина сочетания гистологических изменений, соответствующих секвестрации и кистоаденоматозу, в удаленных участках легкого, позволяют сделать предположение о единой природе этих пороков [7,8]. Исходя из на-

копленного опыта, ясно, что эти пороки подлежат в большинстве случаев хирургической коррекции с благоприятным прогнозом [6].

Дискуссионными являются вопросы достаточного алгоритма диагностики, сроков оперативного лечения, объема операции [1,9,10,11], нет и единой классификации кистоаденоматоза и секвестрации легких [12,13].

В диагностике кистоаденоматоза и секвестрации используют внутриутробное ультразвуковое исследование, которое позволяет выявить эти пороки, начиная с 18–20-й недели гестации, хотя чувствительность этого метода до сих пор обсуждается, особенно с учетом недостоверности ультразвукового подтверждения внутриутробного регресса мальформации [14]. В постнатальном периоде используются лучевые методы — рентгенологическое исследование и компьютерная томография органов грудной клетки [15,16].

После рождения кистоаденоматоз и секвестрация легких осложняются развитием синдрома внутригрудного напряжения, инфицированием, малигнизацией [17,18,19].

Склонность к инфицированию и развитию гнойно-воспалительных осложнений, малигнизации определяют единый подход к хирургическому лечению этих состояний.

Материалы и методы

В отделении детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазов» с момента его открытия в 2010 году накоплен опыт хирургического лечения ки-

стоаденоматоза и секвестрации легких у новорожденных, грудных детей и детей раннего возраста.

За период 2010-2016 гг. пролечен 61 такой пациент.

Врожденный порок развития легких был заподозрен по данным внутриутробного УЗИ у 46 (75%) плодов. Выявление происходило при втором и третьем ультразвуковом скрининге беременных. Такие беременные направлялись для родоразрешения в Перинатальный центр при ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова». В постнатальном периоде кистоаденоматоз и секвестрация легких впервые были выявлены у 15 пациентов (25%). Всего было отмечено 43 случая кистоаденоматоза легких, 16 случаев секвестрации и 2 случая сочетания этих пороков. Все дети были доношенными и не имели другой значимой (угрожающей жизни) врожденной патологии. Соотношение по полу составило — мальчики/девочки — 39/22. Всем детям после рождения выполнены диагностические обследования — рентгенограмма органов грудной полости в стандартных проекциях и КТ с контрастированием. Причем указанные обследования проводили и тем пациентам, у которых порок был заподозрен на втором скрининговом УЗИ беременной, а на третьем скрининге был исключен, что позволило «выявить» патологию в одном случае и выполнить необходимую операцию (рис. 1, 2).

При поступлении пациентов в периоде новорожденности оперативное лечение выполнялось на 1-м месяце жизни по стабилизации весовых прибавок и показателей гомеостаза. Показанием к плановой операции являлся установленный диагноз, вероятность инфицирования и малигнизации

Рисунок 1. Компьютерная томография пациента с кистоаденоматозом легкого, 7-е сутки жизни, собственное наблюдение

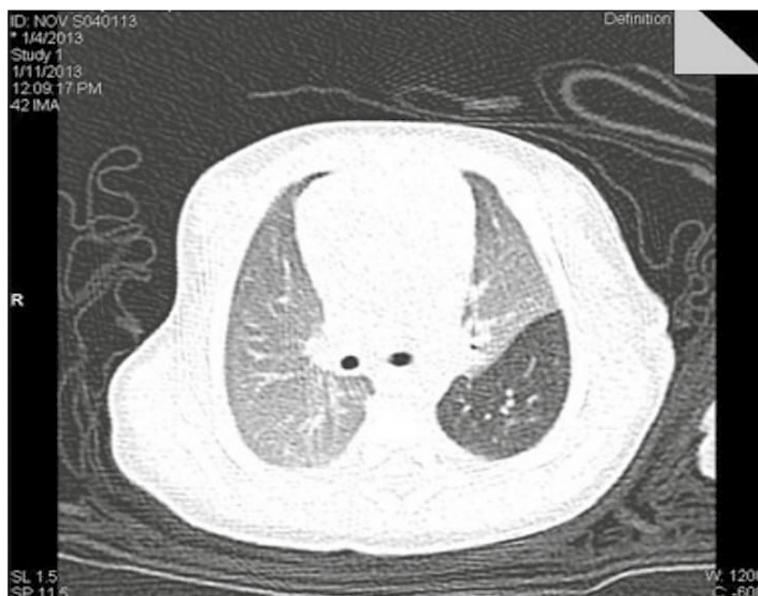
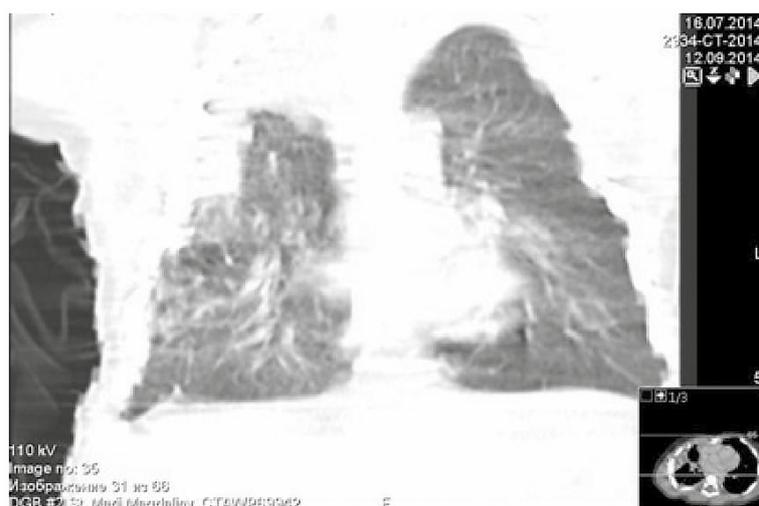


Рисунок 2. Компьютерная томография пациента К. с секвестрацией легкого, 7-е сутки жизни, собственное наблюдение



Рисунок 3. Компьютерная томография пациента Ц. после экстренной субтотальной резекции правого легкого на фоне пневмонии, 56-е сутки жизни



порочной ткани, к экстренной операции — нарастание внутригрудного напряжения с вероятностью возникновения витальных нарушений. В одном случае у пациента, имевшего нарастающую эмфизему легкого, показания к экстренной операции выставлены на основании только клинической картины и рентгенограмм.

Объем операции — лобэктомия в случае кистоаденоматоза и секвестрэктомия в случае секвестрации. В послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение — респираторную поддержку, антибактериальную, анальгетическую, инфузионную терапию, плевральная полость дренировалась с помощью аппарата активной аспирации.

При оценке гистологического материала использовалась клиничко-гистологическая классификация кистоаденоматоза по Стокеру.

Результаты

Сроки лечения в стационаре составили в среднем 22 койко-дня, послеоперационный койко-день — в среднем — 12 суток.

Послеоперационный период протекал без осложнений у 59 (97%) пациентов. В двух случаях отмечался длительно сохраняющийся пневмоторакс. Из этих двух пациентов у одного потребовалось повторное дренирование плевральной полости, которое привело к расправлению легкого на 10-е сутки после операции, у второго была выполнена реторакотомия.

Пациенты, прооперированные в возрасте до 1 месяца, имели соответствующие возрасту весовые прибавки, осложнений со стороны послеоперационной раны и плевральной полости не было. На контрольных рентгенограммах легкое с опери-

рованной стороны было расправлено к 4–5-м суткам после операции.

У одного пациента отмечалась клиника дыхательной недостаточности в первые часы после рождения на фоне ВУИ с поражением легких, на рентгенограммах — нарастающая эмфизема правого легкого со смещением средостения. В экстренном порядке была выполнена операция — субтотальная резекция правого легкого, интраоперационно выявлено кистоаденоматозное поражение верхней, средней доли и IV сегмента нижней доли. В послеоперационном периоде возникло осложнение — длительно некупирующийся пневмоторакс, потребовавший реторакотомии и ушивания культи бронха. Срок госпитализации в этом случае составил 73 койко-дня. По данным КТ, у этого пациента отмечалась отчетливая положительная динамика в виде расправления оставшихся сегментов правого легкого ко второй половине второго месяца (рис. 3). Гистологически во всех случаях был подтвержден интраоперационный диагноз, сочетание кистоаденоматоза и секвестрации выявлено в двух случаях, признаков воспалительных изменений и онкологической патологии не выявлено.

У пациентов, оперированных в возрасте двух месяцев и до полутора лет, послеоперационный период протекал сложнее, с потерей массы тела, хотя сроки госпитализации соответствовали срокам в группе новорожденных. В гистологическом материале этих пациентов отмечено наличие признаков хронического воспаления.

Сроки наблюдения за пациентами составили до 5 лет. Дети развиваются в соответствии с возрастом, наравне со сверстниками. Рецидивов заболевания не было.

Обсуждение

В некоторых случаях ВПР легких могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний непосредственно после рождения пациента, поэтому родоразрешение беременных с установленным или заподозренным диагнозом порока развития легких должно производиться в специализированном перинатальном центре, имеющем хирургическое и реанимационное отделения для новорожденных и опыт лечения подобных пациентов.

Алгоритм обследования в постнатальном периоде должен включать стандартное рентгенологическое исследование и компьютерную томографию с контрастированием, причем эти виды обследования необходимо использовать также и во всех случаях имевшегося по данным внутриутробного УЗИ подозрения на порок легкого.

В части оптимальных сроков для оперативного лечения считаем оправданной операцию на первом

месяце жизни, так как при этом не нарушается общее развитие пациента, не снижается темп весовых прибавок, в измененных тканях легкого не возникает гнойно-воспалительных осложнений, а высокие компенсаторные возможности новорожденного позволяют нормальной легочной ткани занять всю плевральную полость в ближайшем послеоперационном периоде.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Sfakianaki AK, Copel JA. Congenital Cystic Lesions of the Lung: Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Bronchopulmonary Sequestration. *Rev Obstet Gynecol.* 2012; 5(2): 85–93.
2. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther.* 2001; 16(3): 178–186.
3. Gornall AS, Budd JL, Draper ES, et al. Congenital cystic adenomatoid malformation: accuracy of prenatal diagnosis, prevalence and outcome in a general population. *Prenat Diagn.* 2003; 23(12): 997–1002.
4. Ch'in K, Tang M. Congenital adenomatoid malformation of one lobe of a lung with general anasarca. *Arch Pathol (Chic).* 1949; 48(3): 221–229.
5. Conran RM, Stocker JT. Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenomatoid malformation, type 2: report of 50 cases. *Pediatr Dev Pathol.* 1999; 2(5): 454–463.
6. Davenport M, Warne SA, Cacciaguerra S, Patel S, Greenough A, Nicolaidis K. Current outcome of antenally diagnosed cystic lung disease. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(4): 549–556.
7. Langston C. New concepts in the pathology of congenital lung malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2003; 12(1): 17–37.
8. Laje P, Liechty K.W. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenat Diagn.* 2008; 28(7): 612–8.
9. Papagiannopoulos K, Hughes S, Nicholson AG, et al. Cystic lung lesions in the pediatric and adult population: surgical experience at the Brompton Hospital. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(5): 1594–1598.
10. Van Raemdonck D, De Boeck K, Devlieger H, et al. Pulmonary sequestration: a comparison between pediatric and adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19(4): 388–395.
11. Nishibayashi SW, Andrassy RJ, Woolley MM. Congenital cystic adenomatoid malformation: 1 30-year experience. *J Pediatr Surg.* 1981; 16(5): 704–706.
12. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al., Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg.* 1985; 20(5): 483–488.
13. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification

and morphologic spectrum. *Hum Pathol.* 1977; 8(2): 155-171.

14. Chow PC, Lee SL, Tang MHY, et al. Management and outcome of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Hong Kong Med J.* 2007; 13: 31-39

15. Ko SF, Ng SH, Lee TY, Wan YL, Liang CD, Lin JW, Chen WJ, Hsieh MJ. Noninvasive imaging of bronchopulmonary sequestration. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175(4): 1005-1012.

16. Berrocal T, Madrid C, Novo S, et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. *Radiographics.* 2004; 24(1): e17.

17. d'Agostino S, Bonoldi E, Dante S, et al. Embryonal rhabdomyosarcoma of the lung arising in cystic adenomatoid malformation: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 1997; 32(9): 1381-1383.

18. Kaslovsky RA, Purdy S, Dangman BC, et al. Bronchioloalveolar Carcinoma in a Child With Congenital Cystic Adenomatoid Malformation. *Chest.* 1997; 112(2): 548-551.

19. Shanti CM, Klein MD. Cystic lung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17(1): 2-8.

Информация об авторах:

Александров Сергей Владимирович, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Детская городская больница № 2 святой Марии Магдалины», Санкт-Петербург;

Баиров Владимир Гиреевич, д. м. н., профессор, заведующий НИЛ хирургии врожденной и наследственной патологии, профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Щеголева Наталья Адольфовна, заведующая отделением детской хирургии пороков развития и приобретенной патологии (2010-2016) ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковлев Александр Владимирович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации Перинатального центра ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sergey V. Alexandrov, deputy head doctor of ST. MARY MAGDALENE CHILDREN'S CITY HOSPITAL № 2;

Vladimir G. Bairov, MD, professor, head of the laboratory of surgery of congenital and hereditary pathology;

Natalia A. Shchegoleva, head of the Department of pediatric surgery malformations and acquired diseases (2010–2016);

Alexander V. Yakovlev, head of Department of anesthesiology and intensive care in perinatal centre, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Аверченко М.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Аверченко Маргарита Викторовна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Averchenko_MV@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 16.11.2016
и принята к печати 30.12.2016.*

Резюме

Угнетение функциональной активности почек у детей происходит уже в раннем возрасте и пропорционально степени обструктивной уropатии и активности воспалительного процесса. Клинико-патогенетическим стадиям развития хронического обструктивного пиелонефрита у детей соответствуют эхографические и доплерографические показатели. При доплерографии скоростные показатели артериального ренального кровотока повышаются достоверно на всем протяжении сосудистого русла почки у детей в активную стадию хронического пиелонефрита ($p < 0,05$). Максимальная систолическая скорость в сравнении с конечной диастолической скоростью ускоряется в большей степени, что обуславливает повышение периферического сопротивления. При отсутствии интерстициального воспаления и слабой степени обструктивной уropатии отмечается средние значения индекса резистентности ($0,64 \pm 0,03$), характеризующие адекватный сосудистый тонус. При исследовании в В-режиме пациентов с вторично-сморщенной почкой достоверно ($p < 0,001$) диагностируется уменьшение почки в размерах, нарушение правильности ее контуров, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки, диффузное неравномерное изменение паренхимы почки с гетерогенным повышением эхогенности, умеренная дилатация чашечно-лоханочной системы. При доплерографии в декомпенсированной стадии отмечается значительное снижение скоростных показателей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева почки, а в части случаев — отсутствие паренхиматозного кровотока.

Ведущая роль в формировании хронического обструктивного пиелонефрита у детей принадлежит расстройствам внутривисцерального кровообращения, степень нарушения которых определяет клинико-патогенетическую стадию заболевания. При компенсированной стадии скоростные показатели кровотока увеличиваются пропорционально активности воспалительного процесса. Субкомпенсированная стадия характеризуется вазоспазмом. Для декомпенсированной стадии определяющее значение имеет гипоперфузия. Критериями прогнозирования исходов хронической болезни почек являются изменения толщины паренхимы почек, максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, индекса резистентности. Патогенетический механизм стадийности недостаточности внутривисцерального кровообращения является основой для принципов исследования ренальных дисфункций.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, обструктивная уropатия, ультразвуковая доплерография, механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 46–58.

ECHOGRAPHIC CRITERIONS OF MECHANISMS OF CHRONIC RENAL DISEASE PROGRESSING IN CHILDREN

Averchenko M.V.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Margarita V. Averchenko
Federal Almazov North-West Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: Averchenko_MV@almazovcentre.ru

Received 16 November 2016; accepted 30 December 2016.

Abstract

Inhibition of renal functional activity in children happens at an early age in proportion to stage of obstructive uropathy and activity of inflammation. Echographic and doppler scanning meet clinical and pathogenetic stages of development of chronic obstructive pyelonephritis. On Doppler sonography renal arterial blood flow velocity increase significantly along the whole length of renal blood stream in children on active stage of chronic pyelonephritis ($p < 0,05$). Maximum systolic velocity in comparison with ultimate diastolic velocity increases in a greater degree. It determines elevation of peripheric resistance. At zero interstitial inflammation and low-grade obstructive uropathy, there has been mean value of resistance index ($0,64 \pm 0,03$). It characterizes appropriate vascular tone. On B-scan sonography of patients with arteriolosclerotic kidney, renal reduction, irregular margins of renal, absence of cortico-medullary differentiation, diffuse irregular change of renal parenchyma with heterogenic hyperechogenicity, medium dilatation of renal collecting system are diagnosed significantly ($p < 0,001$). On Doppler sonography for stage of decompensation there has been marked decline of blood flow velocity at all levels of renal blood stream, for some cases — absence of parenchyma blood circulation.

Main role of development of chronic obstructive pyelonephritis in children belongs to renal blood failure. Their degree detects clinical and pathogenetic stages of disease. At the compensated stage blood flow velocity increase in proportion to activity of inflammation. Subcompensated stage is characterized vasospasm. Hypoperfusion is principal rate for stage of decompensation. Criteria of prediction of outcomes of chronic renal disease are change of thickness of renal parenchyma, maximum systolic velocity and ultimate diastolic velocity, resistance index. Pathogenetic mechanism of staging of renal circulatory failure is basis for principles research on renal dysfunction.

Key words: chronic renal disease, obstructive uropathy, ultrasound dopplerography, mechanisms of chronic kidney disease progression

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 46–58.

Оптимизация подходов к диагностике хронической болезни почек у детей остается одной из актуальных задач нефрологии на современном этапе. В связи со значительной распространенностью хронического пиелонефрита в детском возрасте и прогрессирующим снижением функции почек поиск доказательных критериев и новых способов оценки функциональной активности почек,

выявление доклинической стадии хронической почечной недостаточности, скрытых ренальных дисфункций, изучение роли гемодинамических механизмов развития хронической болезни почек все еще остается актуальными.

К значительным факторам риска формирования пиелонефрита у детей относят наследственную предрасположенность в отношении заболеваний

почек, наличие обменных нефропатий у родителей, учитывается возрастной фактор и сопутствующая патология. В основе развития и прогрессирования микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей всегда лежат аномалии развития, сопровождающиеся нарушениями уродинамики с выраженными диспластическими изменениями и вторичным присоединением нарушений функций эндотелия [1,2]. Течение микробно-воспалительного процесса у таких детей характеризуется торпидностью, резистентностью к проводимой терапии, отсутствием стойкой ремиссии, непрерывным рецидивированием. Характер гемодинамических расстройств у детей при обструктивной уропатии изучен недостаточно, особенно, что касается вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, эндотелиальной дисфункции, их влияния на возникновение структурных изменений в почечной паренхиме, чашечно-лоханочной системе и, как следствие, снижение функции почек [3].

Одной из основных проблем, волнующих нефрологов, принадлежащих к различным нефрологическим школам, является проблема прогрессирования заболевания. В литературе обсуждается важная роль ранней диагностики хронической почечной недостаточности, что возможно при наличии единой концепции развития и эволюции хронической болезни почек у детей, в которой учитывалась бы степень участия различных патогенетических механизмов.

Эффективность решения проблем пиелонефрита у детей напрямую связана с глубиной и точностью знаний о механизмах развития указанной патологии. Ответ на вопрос о механизмах развития хронического процесса важен как в теоретическом, так и в практическом плане, поскольку направлен на расшифровку этапов развития пиелонефрита и совершенствование подходов к диагностике, терапии и профилактике [4].

Для разработки патогенетической модели прогрессирования хронического обструктивного пиелонефрита у детей, оптимизации диагностики и прогнозирования исходов заболевания, мы сочли необходимым описать особенности течения пиелонефрита у детей в современных условиях, определить взаимосвязь клинических проявлений, течения и исходов заболевания, оценить значение нарушений функционального состояния почек, обозначить патогенетическую роль нарушений кровообращения и эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании заболевания.

Нами выполнено клинико-лабораторно-инструментальное обследование и проанализированы результаты 401 ребенка в возрасте от 1 года 1 месяца до 14 лет 11 месяцев с хроническим обструктивным

пиелонефритом (126 пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, 72 больных гидронефрозом и 163 ребенка с аномалиями развития почек), ретроспективное морфологическое исследование почек и мочеточников у оперированных больных и проспективное обследование пациентов с хронической болезнью почек серийным методом отбора с возвращением.

Причинами обструктивной уропатии, на фоне которой развивался микробно-воспалительный процесс в чашечно-лоханочной системе и тубуло-интерстициальной ткани, являются врожденные аномалии мочеточников: нейромышечная дисплазия у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и стенозирование (стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента — 61,1%, сдавление мочеточника эмбриональными спайками — 25,0%, сдавление мочеточника нижнеполярным сосудом — 6,9%, фиксированный перегиб мочеточника — 4,2%) у детей с гидронефрозом. Аномалии развития почек у наблюдаемых пациентов представлены дистопией (33,7%), ротацией (22,1%), удвоением (9,2%) и единственной почкой (5,5%), подковообразным сращением почек (4,9%), гипоплазией (6,7%), гипопластической и кистозной дисплазией (9,8%), наличием симптома Фрэйли (9,8%). У всех больных аномалия развития почек сопровождаются дилатацией чашечно-лоханочной системы.

В исследуемых группах нами установлен половой приоритет заболевания: значительное преобладание девочек над мальчиками — в 4,04 раза у больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и 2,26 раза у детей с аномалиями развития, гидронефрозом в 2,4 раза чаще болеют мальчики.

Проведение атрибутивного анализа, при показателе относительного риска более единицы, позволило выделить значимые факторы реализации развития хронической почечной патологии у наблюдаемых детей. Реализация наследственной предрасположенности заболевания в болезнь происходит под воздействием неблагоприятных средовых факторов, влияние которых особенно велико в периоды закладки, формирования и развития органов. Патологически протекающая беременность приводит к нарушению маточно-плацентарного кровотока и, следовательно, хронической внутриутробной гипоксии плода. Под действием гипоксии в почке происходит нарушение пролиферативной активности и дифференцировки клеток, усиливаются мембранопатологические процессы, что делает почку органом-мишенью для различных заболеваний [5]. Представленная характеристика перинатального периода обследуемых пациентов (отягощенный

акушерский анамнез (атрибутивная фракция (АФ) 74,28), внутриутробное инфицирование (АФ 74,28), угроза прерывания беременности и гестозы (АФ 69,99), преждевременные роды (АФ 69,97), раннее искусственное вскармливание (АФ 71,57)) способствует формированию структурной и органной дисплазии органов мочевой системы. Это, в свою очередь, является фоном для возникновения приобретенных заболеваний органов мочевой системы. Растущий организм является высокочувствительным к экзогенным воздействиям, подвергаясь более высокому риску развития пограничных и патологических состояний при воздействии неадекватных его возможностям или патогенных раздражителей (инфекционных агентов). Сами по себе аномалии развития мочевых органов не являются непосредственной причиной возникновения пиелонефрита, они создают условия, приводящие к поражению почечной паренхимы при наличии различных неблагоприятных факторов [6].

У 33,2% больных мы диагностировали снижение антропометрических показателей за счёт дефицита массы тела. Выявленные отклонения морфофункционального статуса являются чувствительным индикатором состояния здоровья детей, отражают наличие патологии на организменном уровне. Отечественными и зарубежными учеными высказывается предположение об опосредованном формировании патологического процесса в органах мочевой системы, происходящем через такие патогенетические механизмы, как гипоксия, инфекция, обменные нарушения, генетические факторы [3].

Анализируя сроки первых проявлений заболевания и установления полного клинического диагноза (у 66,2% больных до трех лет жизни), мы пришли к выводу, что у детей в последние годы значительно улучшилась диагностика аномалий развития органов мочевой системы — этим и объясняется увеличение больных с хроническим пиелонефритом раннего возраста. Длительность течения заболевания составила от 6 месяцев до 12 лет, частота рецидивов диагностировалась от 1 до 3 раз в год (медиана 1,1 раза в год). У всех пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом наблюдается рецидивирующее течение заболевания. Несмотря на то, что рецидивирующее течение пиелонефрита у больных с аномалиями развития почек является частым вариантом болезни (58,9%), доля детей с латентным течением, безусловно, высока (41,1%).

Углубленный опрос и объективное обследование больных показывает, что основными клиническими проявлениями заболеваний по группам больных детей были симптомы воспалительно-

го процесса в почках. Дети предъявляют жалобы на боли в животе и поясничной области, подъем температуры. Различные по степени выраженности симптомы интоксикации диагностируются у более половины пациентов. В мочевом синдроме при обострении и в фазе частичной клинико-лабораторной ремиссии хронического пиелонефрита преобладает лейкоцитурия, в основном до 40 лейкоцитов в поле зрения, микрогематурия и протеинурия. Активность микробного воспалительного процесса соответствует минимальной и умеренной степеням. Нарушения ренальной функции у детей с хроническим пиелонефритом обусловлено постоянно поддерживающимся воспалением в тубулоинтерстициальной ткани почки и наличием склеротических процессов в канальцах. В активном периоде функциональное состояние почек снижается за счет нарушения концентрационной функции. Небольшое повышение суточной протеинурии рассценивается как признак поражения проксимального отдела канальцев. У большинства пациентов выявляется нарушение накопительно-выделительной функции пораженной почки по результатам динамической реносцинтиграфии с тубулотропным радиофармпрепаратом. У 90,3% обследуемых детей азотовыделительная функция почек не страдает. У 35 пациентов с хроническим обструктивным пиелонефритом отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин — средний показатель $74,1 \pm 9,3$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела, что соответствует хронической болезни почек 2 стадии (ХБП 2). Следует отметить, что у всех детей с установленной тубулярной хронической почечной недостаточностью (ХБП 2) диагностируется двусторонний порок развития органов мочевой системы, когда обе почки вовлечены в патологический процесс, что снижает ренальные компенсаторные возможности и обуславливает парциальные канальцевые и гломерулярные дисфункции. Результаты проведенных исследований показывают, что среди детей с вторично-сморщенной почкой преобладают больные с рефлюксами IV-V степени (87,5%) и гидронефрозом III-IV степени (100%). Проведенный анализ частоты случаев формирования нефросклероза подтверждает наличие прямой корреляционной связи между степенью нарушения оттока мочи и риском развития склеротических изменений в почках ($r=0,94$, $p<0,001$).

Результаты наблюдения детей с хроническим пиелонефритом свидетельствуют о том, что наличие врожденных аномалий развития органов мочевой системы обуславливают возникновение и рецидивы инфекции мочевой системы. Хронический воспалительный процесс в интерстициальной ткани почек

с вовлечением канальцев уже в детском возрасте является прогностически неблагоприятным фактором, способствующим прогрессированию патологического процесса и развитию склеротических изменений в почках. Угнетение функциональной активности почек происходит уже в раннем возрасте и пропорционально степени обструкции и активности воспалительного процесса [7].

Наиболее авторитетные критерии исследования по диагностике хронической почечной недостаточности принадлежат группе экспертов ВОЗ в исследовании NEONORICA. В Клинических Практических рекомендациях DOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative) — Инициатива Качества Исходов Диализа — главным критерием считается скорость клубочковой фильтрации по уровню креатинина плазмы. Для оптимальной демонстрации структурных и гемодинамических изменений в почечной паренхиме и чашечно-лоханочной системе пациенты были разделены нами по функциональным группам, соответствующим стадиям течения хронического пиелонефрита — компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной в зависимости от степени снижения функции почек согласно скорости клубочковой фильтрации: группа больных с компенсированной стадией нарушения функции почек — СКФ в данной группе составила более 100 мл/мин; группа пациентов с субкомпенсированной стадией хронического пиелонефрита — СКФ соответствовала 100-90 мл/мин. И группа больных со СКФ менее 90 мл/мин обозначена нами как декомпенсированная стадия течения хронического пиелонефрита (парциальное снижение тубулярных и гломерулярных функций).

На основании совокупности результатов биометрических параметров органов мочевой системы, доплерографических показателей кровотока в почках и функционального состояния эндотелия, морфологического исследования разработаны патогенетические модели формирования стадий хронического обструктивного пиелонефрита, включающие основные этапы структурно-функциональных и гемодинамических изменений.

У детей с компенсированной стадией хронического обструктивного пиелонефрита при ультразвуковом сканировании эхогенность коркового вещества почки повышается в период обострения у 76% пациентов за счет отечно-инфильтративных процессов ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к увеличению передне-заднего размера у 32,7% пациентов, у 18,1% больных диагностируется утолщение и двухконтурность лоханки (пиелит). По результатам проведения диуретической пробы у детей с компенсированной стадией через 30 минут после

введения лазикса наблюдается увеличение толщины лоханки и просвета чашечек (но не более чем в два раза) относительно исходных данных. К 60-й минуте показатели возвращаются к исходным значениям. Динамика изменений носит симметричный характер, что свидетельствует о функциональном характере обструктивной уропатии. При доплерографии скоростные показатели артериального ренального кровотока повышаются достоверно на всем протяжении сосудистого русла почки, причем у детей с гидронефрозом перфузия значительно выше, чем у детей с аномалиями развития почек ($p < 0,05$). Максимальная систолическая скорость в сравнении с конечной диастолической скоростью ускоряется в большей степени, что обуславливает повышение периферического сопротивления у пациентов с гидронефрозом и тенденцию к повышению резистивных показателей у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и аномалиями развития почек. Обнаруженное повышение индекса резистентности связано с нарастанием периферического сопротивления артериального кровотока за счет инфильтративных изменений паренхимы почек, в том числе сосудистой стенки и периваскулярных тканей. Корреляционный анализ определяет связь средней степени между лейкоцитурией и повышением скоростных показателей на уровне артерий паренхимы почки (0,54, $p < 0,01$), тогда как сильная связь отмечается со степенью повышения перфузии и лейкоцитурией на уровне основной (0,79, $p < 0,01$) и сегментарных почечных артерий (0,75, $p < 0,01$). Выраженные отечно-инфильтративные изменения в почках, сопровождающиеся наличием клинических симптомов (интоксикацией, болями, дизурией), бактериурией, лейкоцитурией, эхографическими (повышение эхогенности паренхимы и стеной собирательного комплекса) и доплерографическими изменениями (ускорение перфузии ренальной гемодинамики) зачастую протекают при отсутствии или слабой степени выраженности лейкоцитоза, ускорения СОЭ. Дети, болеющие хроническим пиелонефритом, имеют сниженный иммунный статус, что не позволяет организму адекватно отреагировать на вторжение микробной инфекции. Проспективный анализ течения хронического пиелонефрита у детей с компенсированной стадией показал, что в 60,7% наблюдений устанавливается полная клинико-лабораторная ремиссия, латентная форма хронического пиелонефрита определяется у 33,3% пациентов и рецидивирование воспалительного процесса диагностируется у 5,9% больных с компенсированной стадией хронического обструктивного пиелонефрита. Благоприятный вариант течения хроническо-

го пиелонефрита установлен у 95,2% больных. По мере увеличения возраста ребенка регистрируется и незначительное увеличение паренхимы почки, включая кортикальный слой. При повторном обследовании у детей с клинико-лабораторной ремиссией диагностируется тенденция к увеличению максимальной систолической скорости, что свидетельствует о постепенном восстановлении адаптационных механизмов микроциркуляции в почках. При отсутствии интерстициального воспаления и слабой степени обструкции отмечаются средние значения индекса резистентности ($0,64 \pm 0,03$), характеризующие адекватный сосудистый тонус. Отрицательная динамика ультразвуковых и доплерографических показателей заключается в тенденции к снижению толщины паренхимы, кортикального слоя пораженной почки, скоростных показателей кровотока и повышению периферического сопротивления. При наблюдении детей компенсированной стадии хронического пиелонефрита с неблагоприятным вариантом течения диагностируют прогрессирующую дилатацию чашечно-лоханочной системы, что свидетельствует об основном располагающем факте в поддержании хронического пиелонефрита — нарушении оттока мочи.

Субкомпенсированная стадия характеризуется значительными эхографическими и доплерографическими патологическими изменениями. Клиническими особенностями заболевания у детей с субкомпенсированной стадией является преимущественно малосимптомное и латентное течение минимальной степени активности с выявлением в 34% случаев протеинурии. При ультразвуковом исследовании диагностируются следующие эхографические изменения: уменьшение пораженной почки в размерах (23%), сглаженность кортико-медуллярной дифференцировки (42%), выраженные диффузные изменения паренхимы почки (98%) с умеренным неравномерным повышением ее эхогенности (91%), фрагментарное истончение паренхимы почки с компенсаторным утолщением или сохранением толщины других ее участков, неровность, нечеткость контура почки (23%).

При доплерографии у пациентов с субкомпенсированной стадией хронического обструктивного пиелонефрита отмечается тенденцию к повышению максимальной систолической скорости на уровне основной, сегментарных и паренхиматозных почечных артерий, при этом более выраженную степень повышения ($p < 0,05$) имеют дети с гидронефрозом, что обусловлено деформацией собирательного комплекса почки за счет значительной обструкции. Диастолическая скорость в субкомпенсированной стадии снижается на протяжении

всего сосудистого русла почки, что свидетельствует о спаде ренальной перфузии у второй группы пациентов за счет диастолической составляющей. При этом диагностируется повышение индекса резистентности ($p < 0,001$), что обусловлено склеротическими и инфильтративными процессами, увеличивающими периферическое сопротивление. По мере увеличения длительности и частоты эпизодов гиперперфузии (повышение максимальной систолической и конечной диастолической скоростей на доплерограммах) нарастают структурные изменения стенки вовлеченных сосудов, что приводит к повышению сопротивления избыточному кровотоку (возрастание периферического сопротивления — индекса резистентности при доплерографии) [8]. Морфологически в артериолах и междольковых артериях сначала определяется умеренная гипертрофия средней оболочки (меди). По мере длительности течения хронического пиелонефрита гипертрофия меди становится более выраженной и приводит к ригидности артериол. Это способствует беспрепятственной передаче гиперперфузии (повышение МСС и КДС) на сосуды клубочков, что увеличивает внутриклубочковое давление, недостаточно контролируемое реакцией афферентных артериол. Повышенное интраглобулярное давление оказывает повреждающее действие на поверхность эндотелиоцитов вследствие повышенной механической нагрузки и приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков [9,10]. Аномалии развития почек сопровождаются как аномалиями кровоснабжения (макро- и микрососудистого русла), так и очаговой дисплазией почечной паренхимы. Аномалии мочевых путей (изменения уродинамики) вызывают ответное нарушение гемодинамики в неполноценном сосудистом русле. Это вторично нарушает уродинамику (недостаток питания проксимального отдела верхних мочевых путей вследствие единого источника кровоснабжения и иннервации) [11]. При анализе результатов исследования эндотелиальной функции у пациентов с субкомпенсированной стадией диагностируется высокое содержание васкуло-эндотелиального фактора ($307,87 \pm 205,97$ пг/мл), что позволяет сделать вывод о его высокой информативности в диагностике механизмов ремоделирования сосудистого тонуса и периферического сопротивления у больных с хроническим обструктивным пиелонефритом.

При проспективном обследовании детей с субкомпенсированной стадией хронического пиелонефрита лишь у 16% диагностируется полная клинико-лабораторная ремиссия, у большей части наблюдаемых больных (61,3%) устанавливается

латентное течение заболевания. Благоприятный вариант течения хронического пиелонефрита диагностируется у 89,6% детей и характеризуется увеличением общей толщины паренхимы и кортикального слоя и уменьшением толщины лоханки. Тенденция к повышению скоростных показателей ренальной гемодинамики позволяет сделать вывод о сохранности фильтрационной функции нефрона. Индекс резистентности хотя и регистрируется достоверно ниже исходных значений, при обследовании через 24 месяца остается патологически измененным, что констатирует сохраняющийся гипертонус сосудистого русла почки, наличие диспластических, формирование склеротических изменений в почечной паренхиме у пациентов с обструктивной уропатией и хроническим микробным воспалительным процессом. Латентное течение у большей части больных с субкомпенсированной стадии хронического пиелонефрита характеризует вялотекущий воспалительный процесс в почках со снижением тубулярных функций. Выраженное нарушение оттока мочи у больных пузырно-мочеточниковым рефлюксом и гидронефрозом (10,4% наблюдений) приводит к обструкции почечной паренхимы, гипоперфузии и повышению резистентности сосудов почки, данные гемодинамические сдвиги свидетельствуют о неблагоприятном варианте течения хронического пиелонефрита.

У всех пациентов с декомпенсированной стадией хронического пиелонефрита наблюдается тяжелое рецидивирующее течение заболевания, обусловленное двусторонней обструктивной уропатией с нарушением дифференцировки почечной ткани, сопровождающееся протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации. Энергетическое картирование вторично-сморщенной почки выявляет отсутствие интратенального сосудистого рисунка в кортикальном слое, кровотока в корковом слое или не определяется, или лоцируются единичные сигналы пульсирующего характера. При исследовании в В-режиме достоверно ($p < 0,001$) диагностируется уменьшение почки в размерах, нарушение правильности ее контуров, отсутствие кортико-медуллярной дифференцировки, диффузные неравномерные изменения паренхимы почки с гетерогенным повышением эхогенности. Отсутствие возможности расширения собирательного комплекса почки при обструктивной уропатии в стадию нефросклероза позволяет сделать вывод о наличии выраженных склеротических изменений стенок лоханки и чашечек, что снижает их эластичность и миогенную активность. Истончение толщины паренхимы сопровождается неоднородностью кортикальной эхогенности. Описанная ультразвуковая картина объяс-

няется наличием очагового нефросклероза у больных с декомпенсированной стадией и чередованием зон нефросклероза с зонами विकарной гипертрофии и участками неизменной паренхимы, что является характерным для данной патологии [12]. Специальное обследование (функциональная диуретическая проба) позволяет регистрировать наибольшие отклонения от нормы у детей с обструктивным гидронефрозом: во всех случаях дренаж собирательной системы нарушается и дилатация сохраняется более 60 минут. У детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом также выявляется значительное расширение чашечно-лоханочной системы почки, что позволяет утверждать наличие функциональной обструкции, но, в отличие от детей с гидронефрозом, дренаж к 60-й минуте восстанавливается. У больных с гидронефрозом наблюдается увеличение показателей во второй половине исследования, асимметричный ответ почек на введение диуретика, а также сохранение этих изменений в течение всей пробы. Выявлены достоверные различия параметров толщины паренхимы и коркового слоя в зависимости от тяжести нарушения функций почек. Результаты анализа корреляционных связей у пациентов в стадии декомпенсации позволяют сделать вывод о наиболее значимых биометрических показателях в диагностике развития нефросклеротических процессов. Прогрессирующее уменьшение размеров почки, истончение толщины паренхимы почки, в т.ч. кортикального слоя, значительное повышение эхогенности являются диагностическими критериями, позволяющими устанавливать диагноз нефросклероза.

При доплерографии в декомпенсированную стадию отмечается значительное снижение скоростных показателей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева почки, а в части случаев — отсутствие паренхиматозного кровотока. Снижение перфузии более выражено у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Минимальные значения конечной диастолической скорости в артериях паренхимы почки имеют отрицательное прогностическое значение в плане восстановления функционирования патологически измененного нефрона. По мере прогрессирования хронического обструктивного пиелонефрита отмечается увеличение индекса резистентности с максимальными значениями в декомпенсированную стадию. Снижение перфузии почки приводит к высвобождению ренина из миоэпителиальных клеток афферентной артериолы. Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который сам по себе инертен. Ангиотензин-превращающий фермент, находящийся преимущественно на эндотелии сосудов, катализирует образование из ангиотензина

I ангиотензина II. Последний является мощным вазоконстриктором, при доплерографии именно повышение показателя индекса резистентности характеризует спазм артериол. В почках хроническая активация локальной ренин-ангиотензиновой системы приводит к повышенному образованию ангиотензин-превращающего фермента, что сопровождается гипертрофией и пролиферацией мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, усилением миграции макрофагов/моноцитов и повышенным синтезом коллагена, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса. Все это ведет к склерозу почечной ткани. По мере прогрессирования склеротических изменений развиваются окклюзия клубочков и атрофия почечных канальцев [13,14]. У больных с тяжелым течением нефрологического заболевания на фоне выраженной обструкции мочевых путей гемодинамические показатели ренального кровотока после введения сосудорасширяющего препарата при проведении диуретической доплерографической пробы не изменяются, либо регистрируется незначительное повышение максимальной систолической скорости (атипичная реакция) со снижением индекса резистентности, что обусловлено необратимыми склеротическими изменениями стенок артерий (нефроангиосклероз), отсутствием их способности регулировать диаметр просвета и развитием артериовенозного шунтирования, когда кровь в обход гломерул сбрасывается из артериолы в вены, усугубляя тем самым ишемию почечной ткани. Наличие отчетливой корреляционной связи доплерографических показателей при проведении диуретической доплерографической пробы со степенью снижения функций почек делает возможным использование их в качестве критериев прогрессирования хронических заболеваний почек.

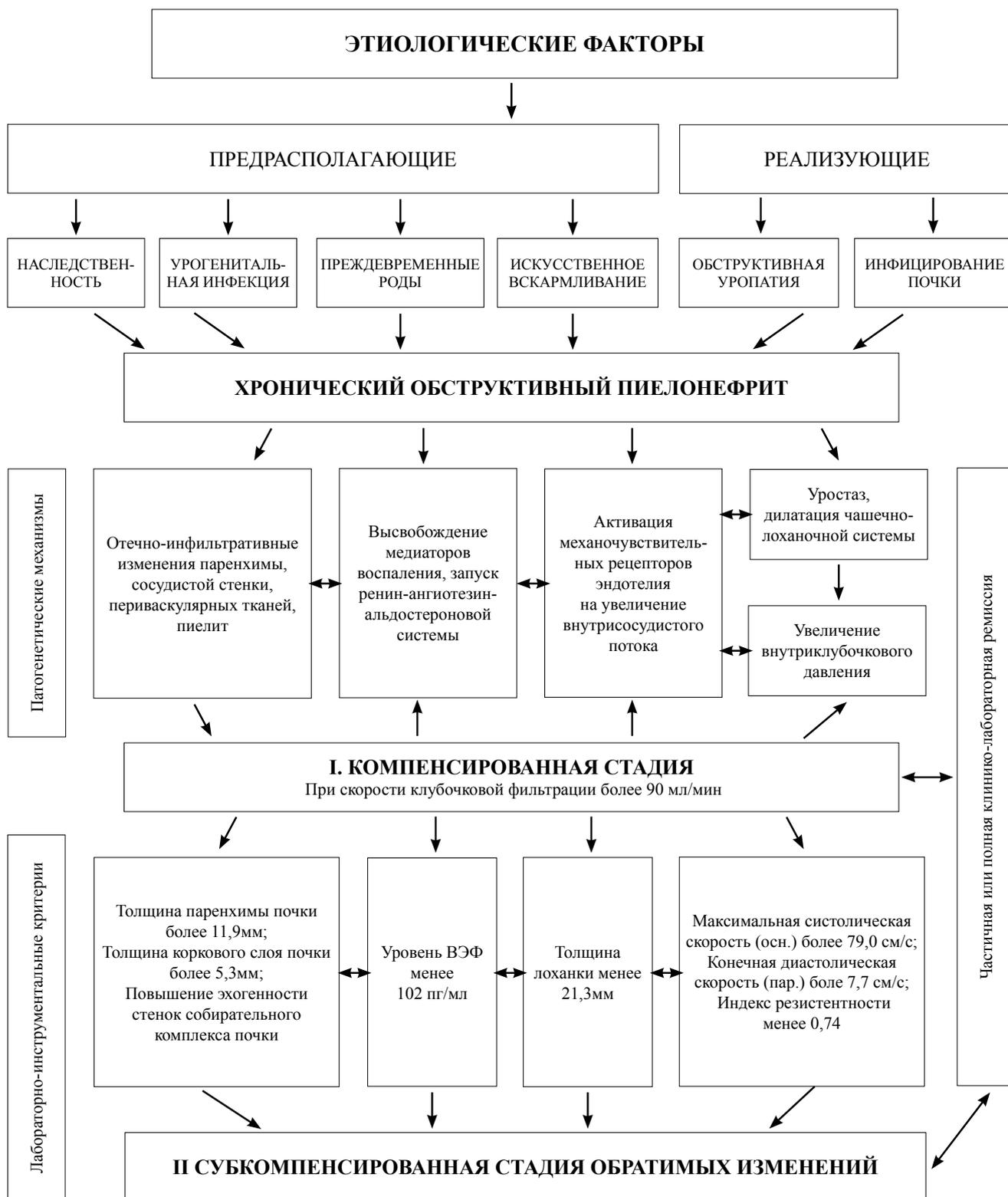
При анализе частоты формирования эндотелиальной дисфункции у больных в декомпенсированную стадию установлено, что у пациентов достоверно чаще ($p < 0,001$) встречается патологическая вазоконстрикция — отсутствие дилатации плечевой артерии после окклюзии давлением. У всех пациентов данной группы диагностируется повышение васкуло-эндотелиального фактора ($843,33 \pm 307,01$ пг/мл; $p < 0,001$), что объясняет патогенетические механизмы развития склеротических изменений в паренхиме почки: при тяжелой обструкции нефрон испытывает острую гипоксию артериальной крови по причине на первых этапах компенсированного (ограничение повышенной перфузии, давление на нефрон при активном отечно-инfiltrативном процессе), а затем патологи-

ческого (развитие склеротических изменений стенок артериол) гипертонуса. Продукция васкуло-эндотелиального фактора способствует развитию склеротического процесса в почках, повышенный его уровень у больных с хроническим пиелонефритом может инициировать процессы коллагенеза и ускорять развитие почечной недостаточности [15,16]. Выявлена максимально значимая связь между индексом резистентности, отображающим вазоспаз, снижением функций почки ($r = -0,92$, $p < 0,05$) и повышенным уровнем васкулоэндотелиального фактора ($r = 0,96$, $p < 0,05$), что позволяет обозначить индекс резистентности основным критерием диагностики состояния сосудистого тонуса в артериальном русле почки. Результаты исследования свидетельствуют о роли нарушений функции сосудистого эндотелия как субстрата, связывающего процессы воспаления в почке в развитии склероза и тубулоинтерстициального фиброза — патофизиологической основы прогрессирования хронической почечной недостаточности.

При морфологических исследованиях удаленных почек диагностируются признаки кортикальной или кортико-медуллярной дисплазии, кистозной дисплазии, ангиодисплазии, гипопластической дисплазии, фоне которой развиваются воспалительные и склеротические изменения. Морфологическими признаками в стенке проксимального отдела мочеточника при гидронефрозе у детей служат явления хронического воспаления стенки мочеточника со склерозом слизистого, подслизистого, а также мышечного слоев на фоне врожденной дисплазии с неправильной ориентацией гипоплазированных, фрагментированных мышечных пучков, с разрастанием межмышечной соединительной ткани и заменой части мышечных волокон соединительной тканью. Обзорная микроскопия препаратов терминального отдела мочеточников при реконструктивных операциях при пузырно-мочеточниковом рефлюксе выявляет наличие резко выраженного воспаления с исходом в склероз большей части стенки мочеточника в сочетании с выраженной дисплазией мышечного слоя. Отсутствие активных функциональных элементов ренальной паренхимы позволяет сделать вывод о неуклонном прогрессировании снижения функций пораженной почки на фоне рецидивирующего течения хронического пиелонефрита у детей с аномалиями развития органов мочевой системы.

Перспективное обследование детей с тубулярной хронической почечной недостаточностью устанавливает благоприятный вариант течения лишь в 20,0% случаев. При относительно благоприятном течении хронического пиелонефрита

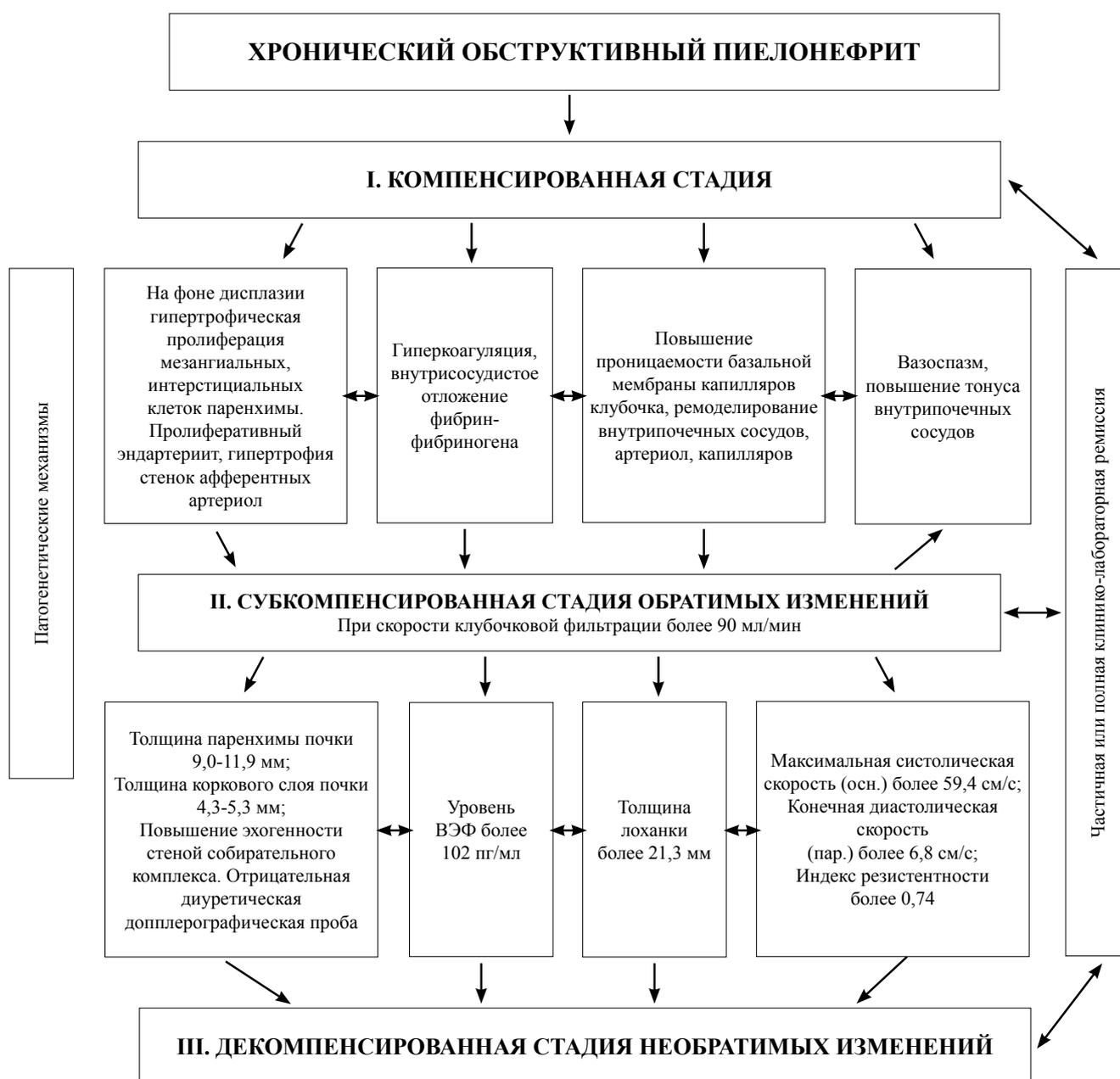
Схема 1. Патогенетическая модель формирования компенсированной стадии хронического пиелонефрита у детей



у больных с тубулярной хронической почечной недостаточностью наблюдается тенденцию к повышению максимальной систолической скорости, что свидетельствует об оптимизации кровоснабжения почек у детей с ХБП 2 стадии. Индекс резистентности как показатель, отображающий состояние

сосудистого тонуса, остается патологически измененным. При ультразвуковом дуплексном сканировании у пациентов данной группы регистрируется положительная динамика изменения биометрических характеристик: толщина паренхимы и коркового слоя остается на уровне исходных значений

Схема 2. Патогенетическая модель формирования субкомпенсированной стадии хронического пиелонефрита у детей

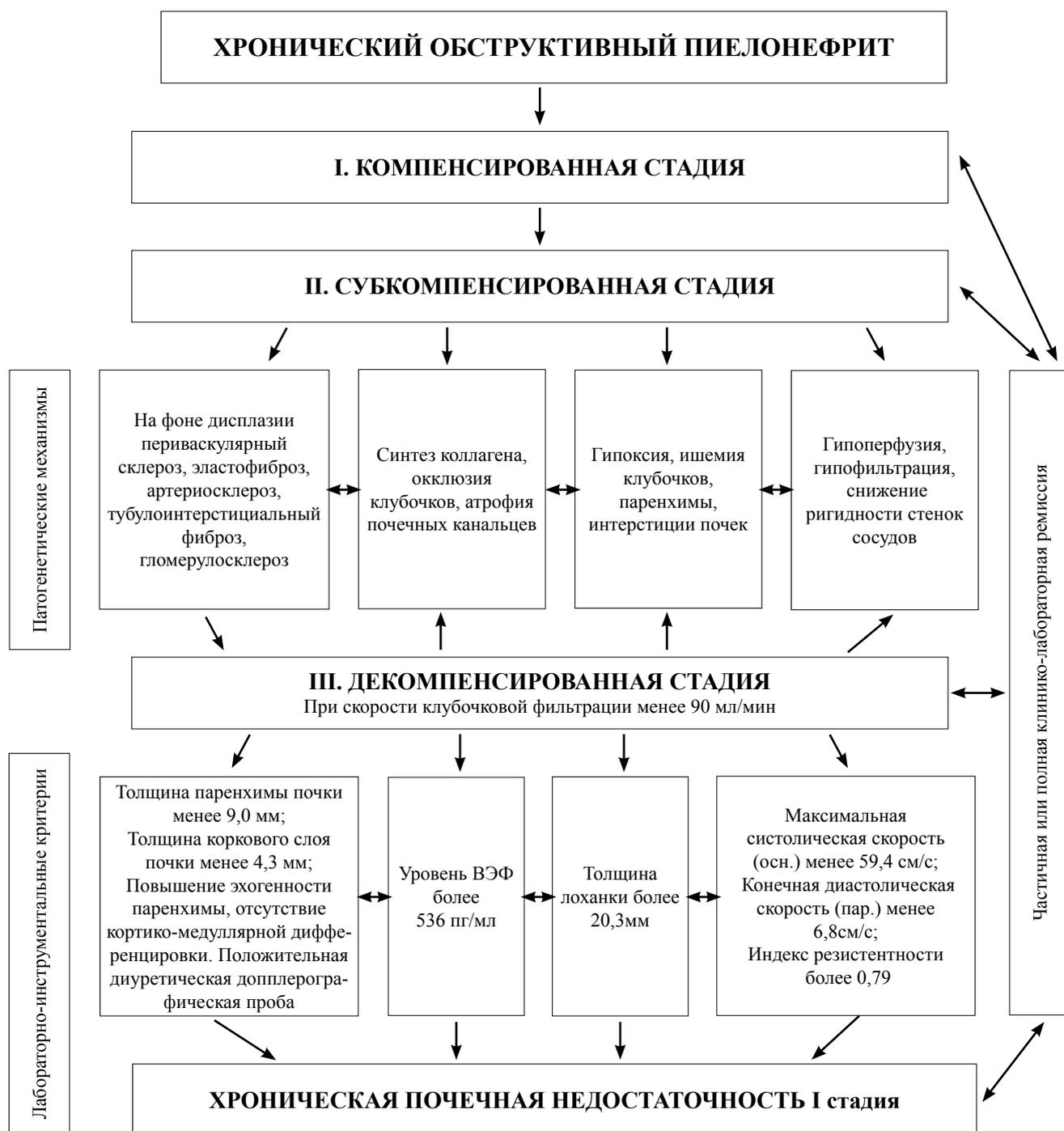


при сохраняющейся значительной дилатации лоханки. У пациентов с неблагоприятным исходом тубулярной хронической почечной недостаточности (80,0% наблюдений) выявляется тенденцию к истончению как всей толщины паренхимы, так и ее коркового слоя. Степень расширения лоханки регистрируется ниже исходных значений, по нашему мнению, данный факт свидетельствует о наличии склеротических изменений стенок собирательной системы почек.

Прогрессирующее снижение функции почек неизбежно сопряжено с изменением внутривисочечных артериол и капилляров, а также изменениями тубулоинтерстициального компонента, что приводит

к повышению периферического циркуляторного сопротивления кровотока. Ведущая роль в формировании хронического обструктивного пиелонефрита у детей принадлежит расстройствам внутривисочечного кровообращения, степень нарушения которых определяет клинико-патогенетическую стадию заболевания. При компенсированной стадии повышение скоростных показателей кровотока сопряжено с активностью воспалительного процесса ($r=0,79$, $p<0,01$). Субкомпенсированная стадия характеризуется выраженным вазоспазмом (ИР $0,76\pm 0,03$) при нарушении уродинамики (толщина лоханки $28,4\pm 8,1$ мм), сопровождающимся снижением функциональной активности канальцев

Схема 3. Патогенетическая модель формирования декомпенсированной стадии хронического пиелонефрита у детей



($r=-0,96$, $p<0,001$). Для декомпенсированной стадии определяющее значение имеет гипоперфузия, коррелирующая со скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,83$, $p<0,001$), и истончение паренхимы почки ($r=0,75$, $p<0,001$).

В результате проспективного анализа нами установлены критерии прогнозирования исходов хронического пиелонефрита в диагностике ранней стадии хронической почечной недостаточности. Критериями прогноза неблагоприятного варианта течения хронического пиелонефрита являются:

истончение толщины паренхимы менее 9,0 мм, коркового слоя менее 4,3 мм, снижение максимальной систолической скорости на основной артерии менее 59,4 см/с, конечной диастолической скорости на паренхиматозных артериях менее 6,8 см/с, повышение индекса резистентности более 0,79 и уровня васкуло-эндотелиального фактора более 536пг/мл, положительная диуретическая доплерографическая проба (чувствительность 88,4% и специфичность 81,8%). Прогностическими критериями, позволяющими относить пациентов к группе риска по формиро-

нию хронической почечной недостаточности, являются: уменьшение толщины паренхимы менее 5,8 мм, коркового слоя почки менее 3,3 мм, снижение максимальной систолической скорости на основной артерии менее 46,8 см/с, конечной диастолической скорости на паренхиматозных артериях менее 1,9 см/с, повышение индекса резистентности более 0,83 и уровня васкуло-эндотелиального фактора более 1150 пг/мл (чувствительность 84,6% и специфичность 77,8%).

Модели клинико-патогенетических стадий хронического пиелонефрита (схема 1, 2, 3)

Представленные стадии течения хронического пиелонефрита отражают общебиологические закономерности развития патологического процесса, который характеризуется вначале процессами адаптации и компенсации, затем — дезинтеграции регуляции, относительной стабилизацией на количественно более низком уровне при ограничении резервов и, наконец, грубыми морфологическими изменениями и резким угнетением функции органа. Этот патогенетический механизм стадийности недостаточности органного кровообращения является основой для принципов исследования ренальных дисфункций и разработки оценочных критериев для последующего выбора терапии на основе классификации стадийности поражения. Развитие хронической почечной недостаточности вследствие образования склеротической ткани в почке у больных с хроническими заболеваниями органов мочевой системы определяется степенью обструктивной уропатии (органической и функциональной), наличием диспластических изменений в паренхиме почек, длительностью основного нефрологического заболевания, частотой обострения пиелонефрита. Ведущим патологическим механизмом является расстройство внутривисцерального кровообращения, стойкость и длительность которого обуславливают морфологические изменения, приводящие, в свою очередь, к возникновению ренальных дисфункций на начальных этапах обратимого (компенсированного), а затем необратимого (нефросклеротического) характера с последующим развитием хронической почечной недостаточности. Таким образом, клинико-патогенетические стадии развития хронического обструктивного пиелонефрита у детей и предложенные диагностические и прогностические критерии функционального состояния органов мочевой системы являются основополагающими в выборе тактики ведения пациентов с нефрологической и урологической патологией и способны дополнить существующие классификации хронической болезни почек.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Papayan AV, Erman MV, Anichkov IV, et al. Infection of the urinary system in children. The role of organic and functional obstruction. SPb.: Lecture, 2001. p.39. In Russian [Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В. и др. Инфекция органов мочевой системы у детей. Роль органической и функциональной обструкции. СПб.: Лекция, 2001. С. 39].
2. Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):572-575.
3. Ognibene A, Grandi G, Lorubbio M, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline CKD classification rules out creatinine clearance 24 hour urine collection? *Clin Biochem*. 2016 Jan;49(1-2):85-89.
4. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, et al; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):1064-1071.
5. Korovina NA, Zakharova IN, Mumladze EB, Gavrushova LP. Diagnosis and treatment of pyelonephritis in children (recommendations for pediatricians). *Nefrologiia I dializ=Nephrology and dialysis*. 2003. 5(2):170-177. In Russian [Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (пособие для врачей). Нефрология и диализ. 2003. 5(2): 170-177].
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment and Long-term Management. London: RCOG Press; 2007.
7. Schroeder AR, Newman TB, Wasserman RC, Finch SA, Pantell RH. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):915-922.
8. Leluc VG, Leluc SE. Ultrasound angiology. 3rd ed. M.: Real time, 2007. p. 416. In Russian [Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Изд. 3-е, испр. и доп. М.: Реальное время, 2007. с. 416].
9. Hamm LL, Hering-Smith KS. Pivotal role of the kidney in hypertension. *Am J Med Sci*. 2010;340(1):30-32.
10. Vyalkova AA, Zorin IV, Gordienko LM, et al. Problems of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaya medicina=Practical medicine*. 2013. 6(75): 72-77. In Russian [Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М. и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. Практическая медицина. 2013. 6(75): 72-77].
11. Averchenko MV. Chronic obstructive pyelonephritis in children: clinical and pathogenetic stages, criterions of

diagnostics and prediction of outcomes. Author. diss. ... doctor of medical science:14.01.05.Ekaterinburg, 2012. In Russian [Аверченко М.В. Хронический обструктивный пиелонефрит у детей: клинко-патогенетические стадии, критерии диагностики и прогнозирование исходов. Автореф. дис....доктора медицинских наук : 14.00.08. Екатеринбург, 2012].

12. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol.* 2010;160(6):1273-1292.

13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al.; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-1357.

14. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond).* 2012;123(7):399-416.

15. Achkasova VV. Responsiveness of blood vessels in patients with chronic renal disease. Author. Diss. ... candidate of

medical science: 14.00.05. St.Petersburg, 2008. In Russian [Ачкасова В.В. Реактивность кровеносных сосудов у больных хронической болезнью почек. Автореф. дис....канд. мед. наук : 14.00.05. Санкт-Петербург, 2008].

Информация об авторах:

Аверченко Маргарита Викторовна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской группой лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Margarita V. Averchenko, MD, head of the research group of radiation methods of research in Perinatology and Pediatrics, associate Professor of radiology and medical imaging, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-007.2-053.3-089

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

Акатов Д.С., Белов В.А., Чупров М.П., Ганюкова Н.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный центр высоких медицинских технологий»
Министерства здравоохранения РФ, Калининград, Россия

Контактная информация:

Акатов Денис Сергеевич
ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России
Калининградское шоссе, д. 4,
пос. Родники, Гурьевский район,
Калининградская область, Калининград,
Россия, 238313
E-mail: adeniss@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 06.10.2016
и принята к печати 23.12.2016.*

Резюме

В статье представлен случай успешной коррекции простой транспозиции у недоношенного ребенка весом 1600 грамм.

Ключевые слова: транспозиция магистральных сосудов, артериальное переключение, недоношенность, маловесный ребенок

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 59–61.

SURGICAL REPAIR FOR TRANSPOSITION OF THE GREAT ARTERIES IN A LOW-BIRTH-WEIGHT PREMATURE INFANT

Akatov D.S., Belov V.A., Chuprov M.P., Ganukova N.V.

Federal Center of High Medical Technologies, Kaliningrad,
Russian Federation

Corresponding author:

Denis S. Akatov
Federal Center of High Medical Technologies
Kaliningradskoe shosse, 4,
Kaliningrad, Russia, 238313
E-mail: adeniss@mail.ru

*Received 22 October 2016; accepted
23 December 2016.*

Abstract

5-days-old girl 1.6 kg. has underwent successful surgical repair for transposition of the great arteries.

Key words: transposition of great artery, arterial switch, premature infant

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 59–61.

Введение

Прошло около 40 лет с тех пор, как Jatene с коллегами в 1975 году впервые успешно выполнили анатомическую коррекцию транспозиции магистральных сосудов (ТМА) с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у 42-дневного ребенка. В дальнейшем артериальное переключение стало методом выбора в лечении данного порока сердца. Тем не менее низкий вес и недоношенность остаются факторами риска в исходе операции. В статье представлен случай успешной коррекции ТМА у недоношенного ребенка весом 1600 грамм.

Описание случая

Больная Б. (девочка) доставлена бригадой скорой помощи в отделение КХО №3 в пятидневном возрасте весом 1600 грамм. ВПС заподозрен пренатально. При рождении поставлен диагноз — простая ТМА, дуктус-зависимый кровоток. Получала инфузию вазопроста в дозе 0,01 мкг/кг/мин. Ребенок от 3-й беременности от 3-х преждевременных родов на 30 неделе гестации. При рождении масса тела 1700 грамм, рост 39 см. По шкале Апгар — 4/5 баллов. С рождения состояние тяжелое, обусловленное тяжелой гипоксемией, дыхательной недостаточностью, находилась на ИВЛ.

ЭхоКГ: ТМА. Открытый артериальный проток 3 мм. Аневризма межпредсердной перегородки с дефектом 3-4 мм. Аневризма перимембранозной части межжелудочковой перегородки с точечным дефектом. Сократительная функция миокарда не нарушена. Давление в ПЖ 55 мм рт. ст.

15.10.13 года была выполнена операция. Доступом через срединную стернотомию и после стандартной бикавальной канюляции с гипотермией до 26 С было выполнено артериальное переключение магистральных сосудов. Время искусственного кровообращения (ИК) составило 109 минут и пережатия аорты — 74 минут. Ребенок с кардиотонической поддержкой (допамин 5 мкг/кг/минуту) и ушитой грудиной поступил в реанимацию. В первые сутки ребенок был взят в операционную на ревизию по поводу кровотечения, где источник не был обнаружен.

В отделении реанимации пациенту потребовалась инотропная поддержка допамином 5-3 мкг/кг/мин в течение 48 часов. Задержка жидкости и положительный гидробаланс потребовали назначения диуретиков. По мере разрешения отека ребенка последовательно отлучен от вентиляционной поддержки. Длительность ИВЛ составила 144 часа. С 3-х послеоперационных суток ребенок получал сбалансированное парентеральное питание, с 5-х суток появился пассаж молочной смеси

в желудочно-кишечном тракте, начато энтеральное кормление. На 13-е сутки ребенок переведен в перинатальный центр для дальнейшего выхаживания.

ЭХО-КГ при выписке: градиент систолического давления на неоаортальном клапане 14-10 мм рт. ст. Камеры не расширены. Сократительная функция миокарда удовлетворительная. Давление в правом желудочке 35 мм рт. ст. В перикарде жидкости нет.

Обсуждение

В 1799 году врач из Шотландии Matthew Baillie первый описал анатомию и физиологию ТМА у 2-летнего ребенка. Первые попытки выполнить артериальное переключение в начале XX века сопровождалась 100%-ной летальностью, поэтому в 60-80-е гг. прошлого столетия были предложены операции предсердного переключения потоков крови. В 1975 году Jatene впервые успешно выполнил переключение магистральных сосудов, после чего результаты данной операции стали улучшаться и сегодня она является операцией выбора в лечении ТМА.

Тем не менее большое количество хирургов сообщают об относительно большей летальности и вероятности осложненного течения послеоперационного периода у недоношенных [1,2]. Общество торакальных хирургов проанализировали летальность более чем у 3000 новорожденных весом от 1 до 4 кг из 32 центров. Около 500 из них были недоношенные с низкой массой тела. Авторы пришли к выводу о более высокой летальности у недоношенных после операций — резекция коарктации аорты, радикальная коррекция тотального аномального дренажа, артериальное переключение ТМА, наложения подключично-легочного анастомоза, операции Норвуда [1,3]. Это часто связано с внесердечной сопутствующей аномалией, хромосомной и генетической патологией. В нашем случае ребенок весом 1600 грамм был обследован на наличие патологии. При УЗИ головного мозга была обнаружена незрелость мозговой ткани слева. УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. Генетические аномалии отсутствовали.

Сопутствующая патология у маловесных детей также отражена и в индексе Aristotle. [4] Например, при простой ТМА базовый индекс составляет 10 баллов. Такие факторы, как недоношенность менее 32 недель, низкий вес, искусственная вентиляция легких до операции являются факторами риска и увеличивают базовый индекс и соответственно риски исхода операции. В представленном случае Aristotle Comprehensive Complexity составил 18 баллов (5 уровень сложности).

Ранняя смертность у недоношенных детей, по данным разных авторов, составляет от 6,7 до 22% и при наблюдении за год летальность у детей после операции может составлять 29% [1,5]. Факторами риска являются одножелудочковая коррекция, экстракорпоральная мембранозная оксигенация, низкий сердечный выброс в послеоперационном периоде. Пациент поступил в отделение в 3-месячном возрасте со стенозом на клапане легочной артерии с максимальным градиентом на клапане легочной артерии 80 мм рт. ст. Ребенку выполнена транслюминальная баллонная вальвулопластика и с градиентом 50 мм рт. ст. выписан из отделения. Пациент наблюдался в поликлинике. В возрасте 2 лет мы выполнили реконструкцию путей оттока из правого желудочка с протезированием клапана легочной артерии легочным гомографтом в условиях искусственного кровообращения. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с минимальным градиентом.

Развитие кардиохирургии было бы невозможным без совершенствования искусственного кровообращения, что достигается снижением гемодилуции у новорожденных и первичного объема заполнения аппарата [6]. Время ИК, пережатия аорты является факторами риска для исхода операции [6]. По данным Qamar Z.A. с соавторами, искусственное кровообращение более 150 минут являлось фактором риска для летального исхода. В нашем случае эти факторы были незначительными. Время ИК составило 109 минут и пережатия 74 минуты у глубоко недоношенного ребенка.

Паллиативные процедуры или отсроченные операции на открытом сердце у детей с низкой массой тела не имеют каких-либо преимуществ [6]. Это объясняется тем, что восстановление физиологии сердечно-сосудистой системы должно нормализовать и клинический статус детей. Так, многие авторы указывают на то, что паллиативные операции являются фактором риска для летального исхода. Например, при ТМА с дефектом межжелудочковой перегородки более предпочтительно выполнять анатомическую коррекцию, чтобы минимизировать негативный эффект от системного цианоза или стойкой сердечной недостаточности, а также снизить вероятность легочной гипертензии [5,6]. Мы также предпочитаем артериальное переключение при ТМА, потому что такая операция является более физиологичной и сопровождается сопоставимой с паллиативными процедурами летальностью.

Таким образом, низкая масса тела не является противопоказанием для радикальной коррекции ТМА. Тем не менее недоношенные дети являются группой риска для негативного исхода операции,

но при совершенствовании периоперационного периода (ИК, анестезиологическое пособие) и послеоперационного ведения больных исход радикальной коррекции может быть благоприятным.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Azakieabc A, Johnsonab NC, Anagnostopoulos PV et al. Cardiac surgery in low birth weight infants: current outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12(3): 409-414.
2. Qamar ZA, Goldberg CS, Devaney EJ et al. Current Risk Factors and Outcomes for the Arterial Switch Operation. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2007; 84(3): 871-879.
3. Oppidoa G, Napoleonea CP, Formigarib R. et al. Outcome of cardiac surgery in low birth weight and premature infants. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26 (1): 44-53.
4. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25:911-924.
5. Rossi FR, Seiden HS, Sadeghi AM et al. The outcome of cardiac operations in infants weighing two kilograms or less. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 116:28-32.
6. Roussin R, Belli E, Bruniaux J, et al. Surgery for transposition of the great arteries in neonates weighing less than 2,000 grams: a consecutive series of 25 patients. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2007; 83 (1): 173-178.

Информация об авторах:

Акатов Денис Сергеевич, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «ФЦВМТ»;
Белов Вячеслав Александрович, врач высшей категории, ФГБУ «ФЦВМТ»;
Чупров Максим Петрович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «ФЦВМТ»;
Ганюкова Наталья Владимировна, врач-кардиолог, ФГБУ «ФЦВМТ».

Author information:

Denis S. Akatov, PhD, cardiovascular surgeon Center for Cardiovascular Surgery;
Vyacheslav A. Belov, Center for Cardiovascular Surgery;
Maxim P. Chuprov, PhD, Center for Cardiovascular Surgery;
Nataliya V. Ganukova, cardiologist, Center for Cardiovascular Surgery.

ПОДХОДЫ К МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Эйвазова Ш.Д.^{1,2}, Карпов А.А.^{1,2}, Мухаметдинова Д.В.¹,
Ломакина А.М.², Черепанов Д.Е.², Ивкин Д.Ю.^{1,3}, Ваулина Д.Д.⁴,
Чефу С.Г.^{1,2}, Галагудза М.М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургская государственная химико-
фармацевтическая академия» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой Российской академии
наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Эйвазова Шерафа Джаваншировна
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: inci_sher@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.10.2016
и принята к печати 24.12.2016.

Резюме

Наряду с функциональными, морфологические методы занимают важнейшее место в оценке эффективности воздействий, ослабляющих выраженность необратимого ишемического повреждения миокарда. Гистологические исследования с использованием гематоксилина-эозина и классических красителей, специфичных к соединительной ткани, являются рутинными методами в оценке ремоделирования миокарда после инфаркта. Однако, в связи с ограниченным использованием критериев морфометрической оценки, возможности этих методов раскрыты не полностью.

В данной статье рассмотрены основные подходы к оценке морфометрических показателей размера рубца и ремоделирования сердца, проведен сравнительный анализ известных критериев оценки для нативного сердца и сердца с развившейся постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Для оценки размера рубца использовали такие параметры, как площадь рубца в процентах (%) от площади стенок левого желудочка (ЛЖ), длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ, толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне. Выраженность ремоделирования миокарда оценивалась с помощью измерения толщины межжелудочковой перегородки, расчета индекса дилатации ЛЖ (%) с и без учета толщины стенок ЛЖ, индекса гипертрофии.

Проведенный анализ информативности различных параметров позволяет рекомендовать для морфометрической оценки размера трансмурального рубца и ремоделирования длину рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ, индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ и индекс гипертрофии в качестве основных критериев оценки.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, гистологическое исследование, морфометрическая оценка

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 62–72.

APPROACHES TO MORPHOMETRIC EVALUATION OF CARDIAC REMODELING AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Eyvazova Sh.D.^{1,2}, Karpov A.A.^{1,2}, Muhametdinova D.V.¹,
Lomakina A.M.², Cherepanov D.E.², Ivkin D.Y., Vaulina D.D.^{1,3},
Chefu S.G.⁴, Galagudza M.M.¹

Corresponding author:

Sherafa D. Eyvazova
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: inci_sher@mail.ru

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
Saint Petersburg, Russia

⁴ Bechterev Institute of Human brain, Saint Petersburg, Russia

Received 23 October 2016; accepted
24 December 2016.

Abstract

Along with the functional, morphological methods at the forefront in evaluating the effectiveness of impacts that weaken the severity of irreversible ischemic damage to the myocardium. Histological examination using hematoxylin-eosin and classical connective tissue staining — are routine methods in the assessment of myocardial remodeling after infarction. However, due to the limited use criteria for macroscopic evaluation, the possibility of these methods are not fully disclosed.

This article describes the main approaches to the evaluation of macroscopic parameters of the scar size and heart remodeling, a comparative analysis of known criteria for morphometric evaluation of the native heart and the hearts with advanced of post-infarction chronic heart failure.

For assessment of scar size used parameters such as percentage (%) of scar area with respect to left ventricle area, scar length in % of epi- and endocardial ventricular circumference, left ventricular wall thickness in the scar area. Intensity of remodeling was assessed by measuring the thickness of the interventricular septum, calculating of the LV dilation index (%) with and without consideration the LV wall thickness and index of hypertrophy.

Comparative analysis of the informativeness of different parameters can be recommended for morphometric assessment of the transmural scar size and LV remodeling, scar length as a percentage of epi- and endocardial circumference of the LV, LV dilatation index (%) excluding the thickness of the ventricular wall and hypertrophy index as the main criteria for assessment.

Key words: chronic heart failure, myocardial infarction, histological examination, morphometric evaluation

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (6): 62–72.

Введение

Исследования, посвященные инфаркту миокарда (ИМ) и развивающейся в результате него постинфарктной сердечной недостаточности (ПИХСН), не теряют своей актуальности [1]. Более того, в экспериментальных исследованиях отмечается тенденция к уменьшению количества животных в исследуемых группах и соответствующему увеличению количества проводимых исследований и числа оцениваемых показателей.

После ИМ в сердце происходят выраженные структурные изменения, связанные как с формированием самого соединительнотканного рубца, так и ремоделированием камер сердца и неповрежденного миокарда.

Гистологические исследования с использованием гематоксилина-эозина и красителей, специфичных к соединительной ткани (окраска Picco Sirius Red, окраска по Ван Гизону, окраска трихромом по Массону) — одни из наиболее популярных

методов оценки морфометрических показателей сердца, характеризующиеся широкой доступностью, достаточной точностью и относительно малой себестоимостью. Однако в большинстве исследований потенциал макроскопической оценки этих методов раскрыт не полностью, ограничиваясь только измерением объема рубцовой ткани каким-либо из выбранных авторами методов [2].

Данная статья посвящена анализу подходов к оценке макроскопических показателей размера рубца и ремоделирования сердца. Проведен сравнительный анализ известных критериев морфометрической оценки для нативного сердца и сердца с развившейся ПИ ХСН.

Целью настоящей работы явился детальный сравнительный анализ известных критериев морфометрической оценки рубцовых изменений и ремоделирования миокарда после инфаркта с использованием гистологических препаратов сердца.

Материалы и методы

Моделирование инфаркта миокарда. Эксперименты проводились на 17 крысах-самцах стока Wistar массой 225 ± 25 г, содержащихся в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получавших стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Все животные были случайным образом разделены на 2 группы:

1. Группа инфаркта миокарда (n=10) — производилась перманентная перевязка левой коронарной артерии;
2. Контрольная группа (n=7) — ложнооперированные животные, у которых выполнялась торакотомия без коронароокклюзии.

Моделирование инфаркта миокарда (ИМ) выполнялось путем перманентной перевязки левой коронарной артерии в условиях наркоза (однократное внутривентриальное введение хлоралгидрата (Acros Organics, США) в дозе 450 мг/кг) и искусственной вентиляции легких по стандартному протоколу [3, 4].

Приготовление гистологических препаратов сердца. Через 28 дней после моделирования ИМ предварительно наркотизированных животных (хлоралгидрат 450 мг/кг внутривентриально) подвергали эвтаназии путем внутривенного введения 15% раствора хлорида калия до полной остановки сердца в фазе диастолы. Доступ до сердца производился путем широкого чрездиафрагмального билатерального вскрытия грудной клетки. Сердце извлекалось из полости перикарда, промывалось физиологическим раствором для удаления крови из камер и фиксировалось в течение 24 часов в растворе забуференного 10%-го формалина (БиоВитрум; Россия). В дальнейшем левый желудочек ниже места лигатуры рассекался на три поперечных среза равной толщины (рис. 1). Дальнейшая проводка образцов сердца проводилась по стандартному протоколу [5]. На микротоме (Accu-Cut SRM 200, Sakura, Япония) изготавливались срезы толщиной 5 мкм и помещались в термостат при температуре 37°C на 12 часов. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином Майера — эозином и пикросириусом красным (Picro Sirius Red, abcam, США) для выявления соединительной ткани. Гистологические срезы заключались под покровные стекла бальзамом (Витрогель, БиоВитрум, Россия) и исследовались с помощью светового микроскопа Axiostar plus

Рисунок 1. Схема вырезки срезов сердца.

1. — место наложения лигатуры на левую коронарную артерию

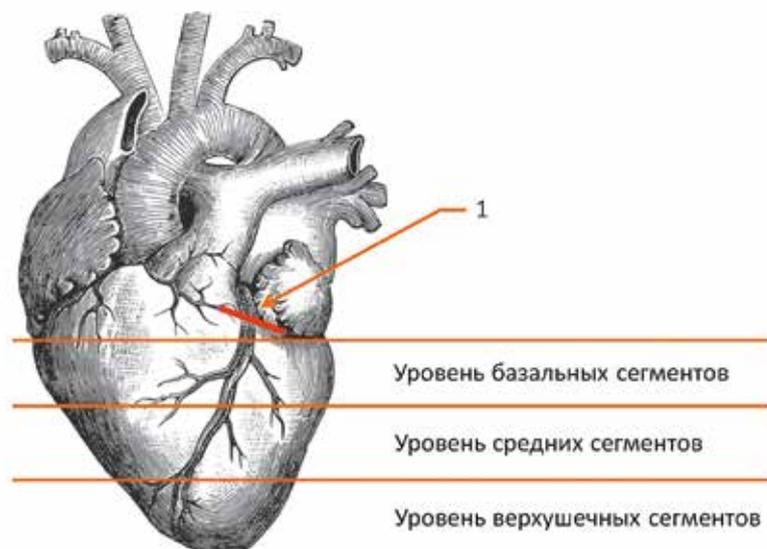


Рисунок 2. Морфометрическая оценка рубца. Окраска: Picro Sirius Red



А — Гистологический препарат сердца, поперечный срез на уровне папиллярных мышц, окрашенный красителем Picro Sirius Red;

Б — Зеленым цветом отмечена общая площадь стенок ЛЖ;

В — Оранжевым цветом отмечена площадь рубца;

Г — Определение толщины стенок ЛЖ. Черные стрелки — толщина МЖП; желтые стрелки — толщина рубца в области передней стенки

(Carl Zeiss, Германия) при увеличении от 5 до 40. Результаты микроскопии оценивали с помощью программного обеспечения «Image J» (National Institutes of Health, США).

Морфометрические методы оценки постинфарктных изменений сердца

Для морфометрической оценки гистологических препаратов сердца использовались два основных подхода: оценка рубца и оценка ремоделирования. В качестве основных критериев использовались:

1. Оценка рубца:

- 1.1. Площадь рубца в процентах (%) от площади стенок левого желудочка (ЛЖ)
- 1.2. Длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ
- 1.3. Толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне

2. Оценка ремоделирования миокарда ЛЖ:

- 2.1. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП)
- 2.2. Индекс дилатации ЛЖ (%)
 - 2.2.1. Без учета толщины стенок ЛЖ
 - 2.2.2. С учетом толщины стенок ЛЖ
- 2.3. Индекс гипертрофии (%)

1.1. Площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ

Отношение суммарной площади рубца в трех срезах к суммарной площади стенки левого желудочка в трех срезах, представленное в процентах [6] (рис. 2А-В).

$$\frac{\text{Площадь рубца}}{\text{площадь стенки левого желудочка}} \times 100\%$$

1.2. Длины рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ

Усредненная сумма отношения эндокардиальной длины рубца к периметру поверхности эндокарда и эпикардиальной длины рубца миокарда к периметру поверхности эпикарда [7, 8].

$$\left(\frac{\text{эндокардиальная длина рубца}}{\text{периметр поверхности эндокарда}} + \frac{\text{эпикардиальная длина рубца}}{\text{периметр поверхности эпикарда}} \right) \div 2$$

1.3. Толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне

Определялась как среднее арифметическое значение толщины стенки, измеренной в пяти различных точках рубца [7] при условии, что точки измерения равномерно распределены по всей оцениваемой

мой области (рис. 2Г, желтые стрелки). У здоровых животных в группе контроля в качестве эквивалента использовалась передняя стенка ЛЖ, измеренная по аналогичным правилам. В качестве дополнительных показателей в группе ИМ оценивалась средняя толщина рубцовой ткани в рубцовой стенке, процент рубца в рубцовой стенке.

2.1. Толщина МЖП

Определялась как среднее арифметическое значение толщины МЖП, измеренной в пяти различных точках МЖП, не вовлеченной в рубцовые изменения [7] при условии, что точки измерения равномерно распределены по всей оцениваемой области (рис. 2Г, черные стрелки).

2.2. Индекс дилатации ЛЖ

2.2.1. Индекс дилатации ЛЖ(%) без учета толщины стенок ЛЖ

Отношение площади полости левого желудочка к площади всего левого желудочка (стенок и полости ЛЖ) в процентах [6].

$$\frac{\text{площадь полости левого желудочка}}{\text{площадь всего левого желудочка}} \times 100\%$$

2.2.2. Индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ

Произведение отношения площади полости левого желудочка к площади всего левого желудочка и отношения толщины стенки вне рубцовой зоны к толщине стенки левого желудочка в рубцовой зоне [8, 9].

$$\frac{\frac{\text{площадь полости левого желудочка}}{\text{площадь всего левого желудочка}} \times \frac{\text{толщина стенки вне рубцовой зоны}}{\text{толщина стенки левого желудочка в рубцовой зоне}}}{1} \times 100\%$$

2.3. Индекс гипертрофии

Отношение средней толщины стенки вне рубцовой зоны (см. пункт 2.1.) к средней толщине стенки ЛЖ в рубцовой зоне (см. пункт 1.3.).

$$\frac{\text{средняя толщина стенки ЛЖ вне рубцовой зоны}}{\text{средняя толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне}}$$

Методы статистической обработки

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программного пакета

Таблица 1. Оценка корреляций между морфометрическими параметрами сердца с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена для группы инфаркта миокарда

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. толщ. руб.ст.	1,000	0,345	0,503	-0,248	-0,248	-0,564	-0,394	-0,661*
2. т.р. в рубц.ст.	0,345	1,000	0,285	0,430	0,382	-0,164	-0,648*	-0,552
3. толщ.МЖП	0,503	0,285	1,000	-0,248	0,091	0,345	-0,661*	-0,406
4. % площ. рубца	-0,248	0,430	-0,248	1,000	0,855*	0,079	0,091	0,115
5. % рубца из дл.	-0,248	0,382	0,091	0,855*	1,000	0,248	-0,224	-0,079
6. МЖП/перед. ст.	0,564	0,164	-0,345	-0,079	-0,248	1,000	-0,030	-0,539
7. инд. дилат.% (1)	-0,394	-0,648*	-0,661*	0,091	-0,224	0,030	1,000	0,830*
8. инд. дилат.% (2)	-0,661*	-0,552	-0,406	0,115	-0,079	0,539	0,830*	1,000

Примечание:

Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых (выделены жирным шрифтом и знаком «*»).

толщ. руб.ст. — толщина рубцовой (передней) стенки

т.р. в рубц.ст. — толщина рубца в рубцовой стенке

толщ.МЖП — толщина межжелудочковой перегородки

% площ. рубца — площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ

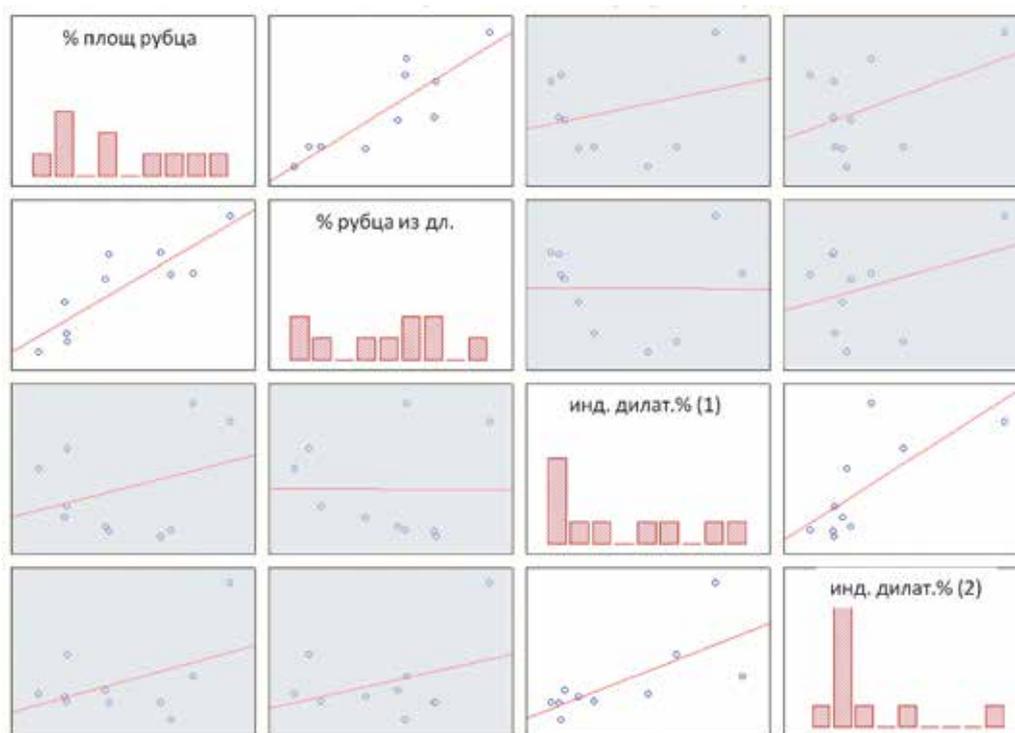
% рубца из дл. — длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ

МЖП/перед. ст. — индекс гипертрофии

инд. дилат.% (1) — индекс дилатации ЛЖ(%) без учета толщины стенок ЛЖ

инд. дилат.% (2) — индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ

Рисунок 3. Графическое выражение оценки корреляций между показателями размера рубца и индексов дилатации в группе ИМ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена



% площ. рубца — площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ;
 % рубца из дл. — длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ;
 МЖП/перед. ст. — индекс гипертрофии;
 инд. дилат. % (1) — индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ;
 инд. дилат. % (2) — индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ

Statistica 7.0 (StatSoft; США). Выявление корреляций между параметрами производилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых.

Для оценки статистической значимости различий значений параметров между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых.

Для графического отображения результатов использовался программный пакет GraphPad Prism 5 (GraphPad Software; США).

Результаты

По результатам корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и его графического выражения выявлены множественные связи между различными морфометрическими показателями (табл. 1, рис. 3).

1. Оценка рубца

В контрольной группе рубцовых изменений выявлено не было.

Площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ в группе ИМ составила — $21,7 \pm 6,88$ (%) (рис. 4А). Длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ составила $36,8 \pm 9,54$ (%) (рис. 4Б). При оценке корреляции показателей: «площади рубца в % от площади стенок ЛЖ» и «длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ» определяется прямая сильная связь (рис. 2В).

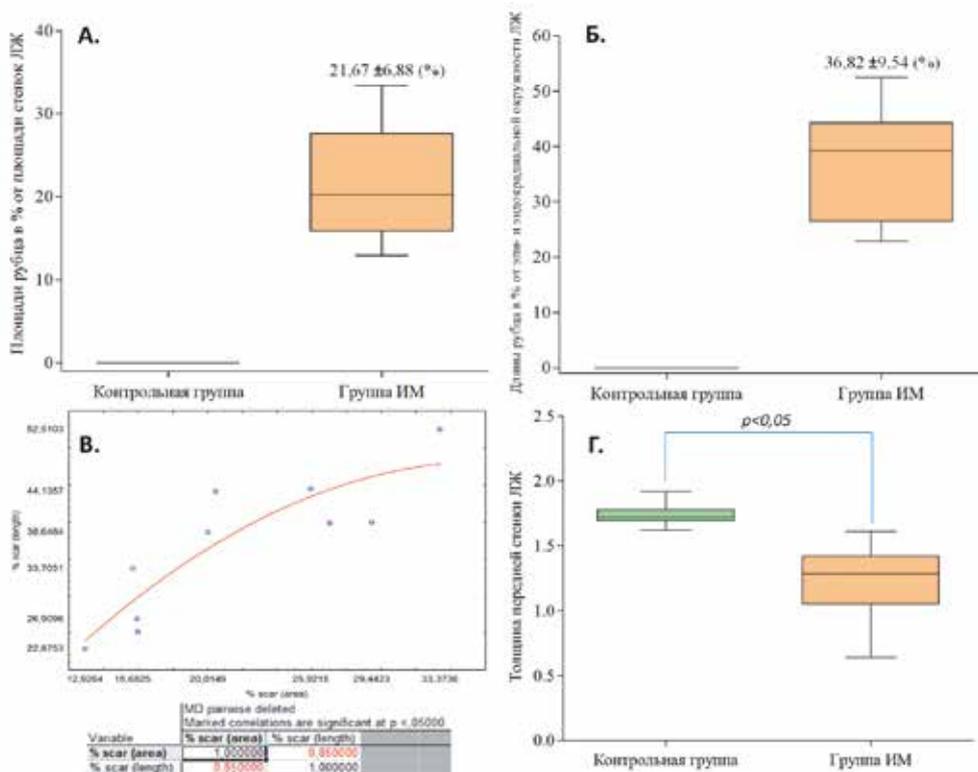
Было выявлено значимое различие ($p < 0,05$) в толщине передней (рубцовой) стенки между контрольной группой и группой ИМ (рис. 2Г). Средняя толщина передней стенки в группе контроля составила — $1,7 \pm 0,10$ (мм), в группе ИМ — $1,20 \pm 0,3$ (мм).

Оценка ремоделирования миокарда ЛЖ

В ходе статистического анализа между контрольной и опытной группами выявлены значимые различия ($p < 0,05$) в большинстве основных критериев ремоделирования миокарда (табл. 2, рис. 5).

Отсутствие значимых различий ($p > 0,05$) между группами отмечалось в толщине МЖП: контрольная группа — $1,76 \pm 0,04$ (мм), в группе ИМ —

Рисунок 4. Морфометрические показатели размера рубца



А — Площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ в контрольной группе и группе ИМ;
 Б — Длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ в контрольной группе и группе ИМ;
 В — Корреляция показателей размеров рубца («площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ» и «длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ») с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривали в качестве значимых (отмечены красным цветом);
 Г — Толщина передней стенки левого желудочка в контрольной группе и группе ИМ

Таблица 2. Оценка ремоделирования сердца после ИМ

Показатель	Контрольная группа	Группа ИМ
Толщина МЖП (мм)	1,76 ± 0,04	1,74 ± 0,37
Индекс гипертрофии	1,02 ± 0,05	1,49 ± 0,4*
Индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ	15,63 ± 1,34	31,49 ± 11,09*
Индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ	15,84 ± 0,91	47,58 ± 26,34*

Примечание: * — значимые различия ($p < 0,05$) между группами.

1,74 ± 0,37 (мм). Обращает на себя внимание выраженная разнородность толщины МЖП в группе ИМ.

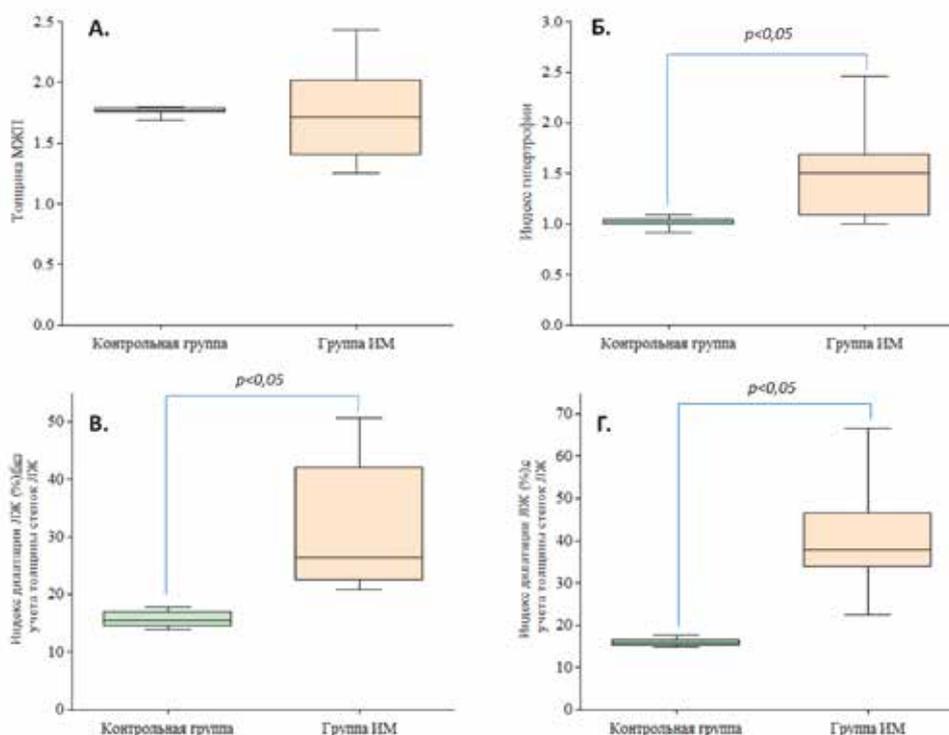
На рис. 6 представлены репрезентативные препараты сердца с разной степенью ремоделирования ЛЖ (А, Б) и нативное сердце (В), а также приведены числовые значения размера рубца и ремоделирования ЛЖ.

Выводы

В результате анализа двух групп морфометрических критериев был выявлен ряд закономерностей:

1. Оба метода расчета размера рубца («площадь рубца в % от площади стенок ЛЖ» и «длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ») могут быть использованы для сравнитель-

Рисунок 5. Морфометрические показатели ремоделирования ЛЖ



- А — Толщина МЖП в контрольной группе и группе ИМ;
- Б — Индекс гипертрофии в контрольной группе и группе ИМ;
- В — Индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ;
- Г — Индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ

ной оценки опытных групп. Определяется значимая корреляция между этими показателями среди животных с ПИ ХСН.

2. Оба метода расчета индекса дилатации («индекс дилатации ЛЖ (%) без учета толщины стенок ЛЖ» и «индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ») отражают ремоделирование ЛЖ после ИМ.

3. В результате статистического анализа корреляций показателей в группе ИМ индексы дилатации являются самостоятельными критериями оценки постинфарктных изменений сердца, и линейно не зависят от размера рубца (см. табл. 1).

4. Изолированная оценка толщины МЖП не целесообразна ввиду высокой вариабельности данных и малой корреляции с другими показателями. Представляется целесообразным применение этого показателя в составе более сложных индексов, таких как: «индекс гипертрофии» и «индекс дилатации ЛЖ (%) с учетом толщины стенок ЛЖ».

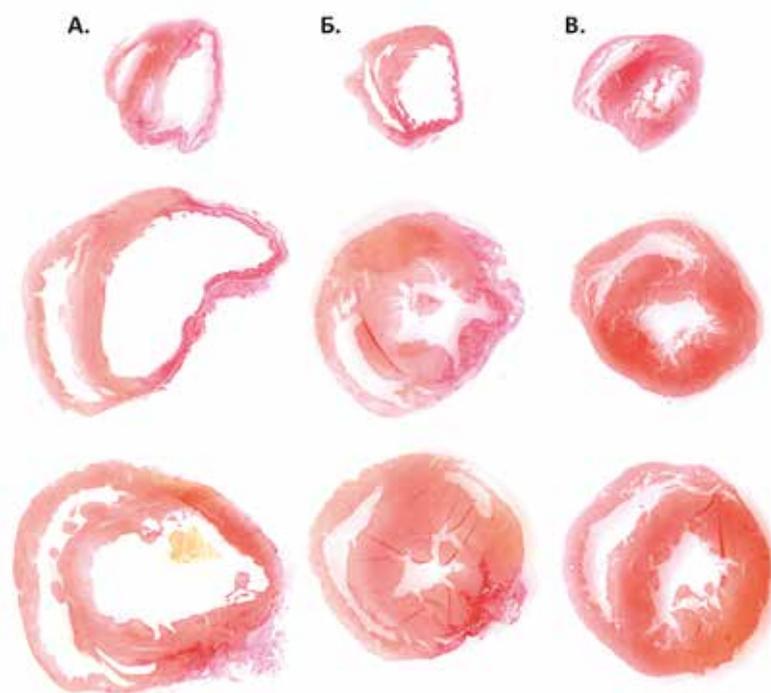
Обсуждение

Гистологические исследования с использованием гематоксилина-эозина и красителей, специфичных к соединительной ткани, являются неотъемле-

мой частью большинства исследований, посвященных ИМ и постинфарктной сердечной недостаточности. В различных исследованиях использован широкий спектр морфометрических критериев, так оценка размера рубца и определение толщины стенок левого желудочка применялись в хронических экспериментах на крысах при изучении влияния пола на гемодинамические перегрузки после ИМ [10], кардиопротективного эффекта пропранолола [11], влияния никотина на постинфарктное ремоделирование миокарда [12]. При исследовании гидроксиметилглутарил кофермента использовался как расчет размера рубца, так и площадь полости ЛЖ как показатель ремоделирования сердца [13]. Изолированная оценка размера рубца разными методами применялась при исследовании кардиопротективного действия инкапсулированных мезенхимальных клеток [14] и никростатина — 7 [15]. Полученные в этом исследовании данные позволяют сделать вывод о необходимости двусторонней оценки постинфарктных изменений сердца: оценки размера рубца, оценки ремоделирования миокарда.

При анализе размера рубцовой ткани в литературе используются оба описанных показателя: площади рубца в % от площади стенок ЛЖ [14,

Рисунок 6. Репрезентативные срезы сердца. Окраска Picro Sirius Red



А. — Группа ИМ, выраженное ремоделирование (опыт №4);
 Б. — Группа ИМ, умеренное ремоделирование (опыт № 11);
 В. — Группа контроля (опыт №17)

Показатели	Выраженное ремоделирование (опыт №4)	Умеренное ремоделирование (опыт № 11)	Контрольное сердце (опыт №17)
Площади рубца в % от площади стенок ЛЖ	33,37	20,45	0
Длины рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ	52,51	44,14	0
Толщина стенки ЛЖ в рубцовой зоне (мм)	0,64	1,33	1,75
Индекс дилатации ЛЖ(%) без учета толщины стенок ЛЖ	46,49	22,11	14,48
Индекс дилатации ЛЖ(%) с учетом толщины стенок ЛЖ	114,56	33,19	14,82
Индекс гипертрофии	0,41	0,67	0,98

16] и длина рубца в % от эпи- и эндокардиальной окружности ЛЖ [17, 18]. Использование последнего представляется более предпочтительным при трансмуральных ИМ, так как лучше отражает выраженность рубцовых изменений при крупноочаговых ИМ, сопровождающихся истончением рубца. С другой стороны, при непроникающих, особенно интрамуральных ИМ более показательным представляется использование расчета площади рубца

в % от площади стенок ЛЖ. Принимая во внимание эти особенности, в будущем имеется перспектива создания и апробации интегративного показателя, учитывающего преимущества обоих методов.

Толщина рубцовой стенки при условии сопоставимости размеров рубца также может быть полезна как индикатор выраженности коллагенообразования.

В оценке выраженности ремоделирования миокарда применение индекса дилатации ЛЖ (%)

с учетом толщины стенок ЛЖ может быть более информативным, так как не только отражает дилатацию полости ЛЖ, но и учитывает степень компенсаторной гипертрофии сохраненного миокарда. Однако в связи со значимо большим стандартным отклонением значений внутри исследуемой группы (табл. 2) этот показатель требует больших размеров сравниваемых выборок и минимальных различий внутри исследуемых групп.

Таким образом, гистологическое исследование сердца с использованием классических красителей сохраняет свою актуальность, являясь одним из «золотых стандартов» оценки рубцовых изменений и ремоделирования миокарда после инфаркта в доклинических исследованиях.

Применение широкого перечня морфометрических критериев в оценке постинфарктных изменений сердца позволяет полнее раскрыть потенциал этого метода и выявить новые аспекты действия исследуемых субстанций. Тем самым являясь хорошей основой для более детального изучения, в том числе, с применением иммуногистохимических, иммуноферментных и генетических методов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Roger VL. Epidemiology of myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007; 91(4): 537-ix.
- Takagawa J, Zhang Y, Wong ML et al. Myocardial infarct size measurement in the mouse chronic infarction model: comparison of area- and length-based approaches. *J Appl Physiol.* 2007; 102(6): 2104-2111.
- Karpov AA, Dracheva AV, Pituchina NN et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. *Biomedicina=Biomedicine.* 2014; 1(3): 32-48. In Russian. [Карпов АА, Драчева АВ, Питухина НН и соавт. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: Техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина.* 2014; 1(3): 32-48].
- Karpov AA, Uspenskaya YK, Minasian SM et al. The effect of bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation on myocardial remodeling in the rat model of ischaemic heart failure. *Int J Exp Pathol.* 2013; 94(3): 169-177.
- Merkulov GA. Pathology techniques. Leningrad: Megiz, 1961. p.343. In Russian. [Меркулов ГА. Курс патологистологической техники. Л.: Медгиз, 1961. с. 343].
- Fatkhudinov T, Bolshakova G, Arutyunyan I et al. Bone marrow-derived multipotent stromal cells promote myocardial fibrosis and reverse remodeling of the left ventricle. *Stem Cells Int.* 2015; 2015: 746873.
- Alhaddad IA, Tkaczewski L, Siddiqui F et al. Aspirin enhances the benefits of late reperfusion on infarct shape. A possible mechanism of the beneficial effects of aspirin on survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995; 91(11): 2819-2823.
- Shao ZQ, Takaji K, Katayama Y et al. Effects of intramyocardial administration of slow-release basic fibroblast growth factor on angiogenesis and ventricular remodeling in a rat infarct model. *Circ J.* 2006; 70(4): 471-477.
- Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation.* 1987; 75(1): 299-306.
- Jain M, Liao R, Podesser BK et al. Influence of gender on the response to hemodynamic overload after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283(6): 2544-2550.
- Fishbein MC, Lei LQ, Rubin SA. Long-term propranolol administration alters myocyte and ventricular geometry in rat hearts with and without infarction. *Circulation.* 1988; 78(2): 369-375.
- Villarreal FJ, Hong D, Omens J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol.* 1999; 276(3): 1103-1106.
- Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 104(9): 982-985.
- Levit RD, Landazuri N, Phelps EA et al. Cellular encapsulation enhances cardiac repair. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(5): e000367.
- Dmitriev YV, Karpov AA, Dracheva AV et al. Cardioprotective Effects of Necrostatin-7 in the Rat Model of Permanent Coronary Occlusion. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova= Neuroscience and Behavioral Physiology — Sechenov Physiology Journal.* 2015; 101(4): 408-414. In Russian. [Дмитриев Ю.В., Карпов А.А., Драчева А.В., Минасян С.М., Чефу С.Г., Васина Л.В., Демченко Е.А., Галагудза М.М. Кардиопротективные эффекты некростатина-7 на модели хронического инфаркта миокарда у крыс. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова.* 2015; 101(4): 408-414].
- Virag JI, Murry CE. Myofibroblast and endothelial cell proliferation during murine myocardial infarct repair. *Am J Pathol.* 2003; 163(6): 2433-2434
- Paiva SA, Matsubara LS, Matsubara BB et al. Retinoic acid supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Nutr.* 2005; 135(10): 2326-2328.
- Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation.* 1985; 72(2): 406-412.

Информация об авторах:

Эйвазова Шерафа Джаваншировна, младший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Карпов Андрей Александрович, младший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Мухаметдинова Дарья Владимировна, младший научный сотрудник Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ломакина Александра Михайловна, студент ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Черепанов Дмитрий Евгеньевич, студент ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Ивкин Дмитрий Юрьевич, к.б.н., директор Центра экспериментальной фармакологии, ГБОУ ВО «СПХФА», ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ваулина Дария Дмитриевна, младший научный сотрудник ФГБУН ИМЧ РАН;

Чефу Светлана Григорьевна, к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; старший научный сотрудник НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sherafa D. Eyvazova, junior Researcher of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Andrey A. Karpov, junior Researcher of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Daria V. Mukhametdinova, junior Researcher of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Alexandra M. Lomakina, student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Dmitry E. Cherepanov, student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Dmitry Yu. Ivkin, PhD, director of the Center of Experimental Pharmacology, Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Daria D. Vaulina, junior researcher, Bechterev Institute of Human brain;

Svetlana G. Chefu, PhD, head of the laboratory of experimental studies of Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, senior researcher, laboratory of microcirculation, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Mikhail M. Galagudza, PhD, MD, professor, corresponding member of RAS, director of the Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 612.115.1:616.36-
006:612.085.1

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ЭТАПАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ПЕЧЕНЬ

Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К.,
Погорелова Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:
Каплиева Ирина Викторовна
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
14-я линия, д.63,
Ростов-на-Дону, Россия, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 21.11.2016
и принята к печати 13.12.2016.*

Резюме

Целью работы явилось изучение динамики плазминогена (ПГ) и содержания/активности его активаторов: урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов, и их ингибитора 1 типа (PAI-1) на этапах экспериментального метастазирования в печень. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 44 белых беспородных крысах-самцах. В ткани печени методом ИФА определяли содержание/активность uPA, tPA и PAI-1, методом спектрофотометрии — содержание ПГ. **Результаты.** Перед появлением метастазов (МТС) в печени уменьшались практически все показатели (активность uPA не изменялась). В сформированных МТС, на фоне высокого уровня ПГ, активность его активаторов и PAI-1 была большей, а их содержание — меньшим, чем в параметастатической зоне (ПЗ). МТС, которые вторично метастазировали, характеризовались большей активностью tPA и PAI-1 на фоне меньшей их редукции, при этом в их ПЗ максимально увеличивался ПГ, регистрировалось большее содержание/активность uPA и tPA и меньший уровень PAI-1 на фоне большей его активности. **Выводы.** Подтвержден тот факт, что система активации плазминогена участвует в процессах метастазирования, с другой стороны, выявлены особенности, характерные для метастазирования в печень.

Ключевые слова: метастазирование в печень, система активации плазминогена, крысы

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 73–79.

SOME PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC SYSTEM IN EXPERIMENTAL LIVER METASTASIS

Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A.

Rostov Research Institute of Oncology

Corresponding author:

Irina V. Kaplieva
Rostov Research Institute of Oncology
14 line, 63,
Rostov-on-Don, Russia, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 21 November 2016; accepted
13 December 2016.

Abstract

Aim of the study was an analysis of plasminogen (PG) dynamics and of content/activity of its activators, urokinase (uPA) and tissue (tPA) ones, as well as of their type 1 inhibitor (PAI-1) in experimental liver metastasis. **Material and methods.** The study included 44 white outbred male rats. Levels and activity of uPA, tPA and PAI-1 were identified in liver tissue by the ELISA method, and PG content was studied by spectrophotometry. **Results.** Practically all indices reduced in the liver prior to metastases formation (uPA activity was unchanged). In metastases, while PG level was high, activity of its activators and PAI-1 was higher and their levels — lower than in parametastatic area. Metastases which further metastasize were characterized by a higher tPA and PAI-1 activity with their lower reduction; parametastatic area of such metastases showed the maximal PG increase, higher content/activity of uPA and tPA and lower PAI-1 level with its higher activity. **Conclusions.** The study confirmed the fact that plasminogen activation system is involved in metastatic process and identified some characteristics of liver metastases.

Key words: liver metastases, plasminogen activation system, rats

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (6): 73–79.

Введение

Фибринолитическая система играет важную роль как в опухолевом росте, так и в опухолевой прогрессии. В многочисленных исследованиях было показано, что информативными биохимическими признаками «злокачественности» неоплазм являются уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в их ткани. Активаторы плазминогена урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов и их ингибитор PAI-1 являются основными компонентами этой системы. Изменения их уровня и/или активности были выявлены в злокачественных опухолях различной локализации [1, 2].

Оба активатора относятся к семейству сериновых протеаз. Они способствуют превращению плазминогена в плазмин, участвуют в протеоли-

тической деградации внеклеточного матрикса, облегчая инвазию злокачественных клеток внутрь тканей. Являясь частью метастатического каскада, вносят значительный вклад в инвазивный рост, увеличивают проницаемость сосудов и ангиогенез злокачественных опухолей [3]. uPA стал биомаркером и терапевтической мишенью для многих типов рака [1], а его повышенная экспрессия в опухоли коррелирует с плохим прогнозом [2]. Рецепторы для uPA и tPA различны, однако ингибиторы uPA эффективно действуют и на tPA.

PAI-1 — гликопротеин из семейства серпинов, является ключевым негативным регулятором фибринолитической системы и основным ингибитором uPA и tPA, играет существенную роль в регуляции внутри- и внесосудистого фибринолиза путем косвенного ингибирования образования плазмينا

из плазминогена. В дополнение к своей основной роли PAI-1 участвует в качестве посредника в других процессах: фиброзе, тромбозе, атеросклерозе, ангиогенезе опухоли, что также значительно модулирует клеточную адгезию или миграцию [4]. PAI-1, как и оба активатора плазминогена, является ключевым фактором в инвазии и метастазировании рака и также используется в качестве прогностического биомаркера [5].

Следовательно, компоненты системы фибринолиза можно рассматривать как надежные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на различных этапах ее роста и метастазирования. Недостаточно изученными в этом плане остаются процессы метастазирования в печень.

Целью данной работы явилось изучение динамики плазминогена, а также содержания некоторых компонентов фибринолитической системы, участвующих в его активации (активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов, ингибитора активаторов плазминогена), и их активности в печени на этапах метастазирования в эксперименте.

Материал и методы

Работа выполнена на 44 белых беспородных крысах-самцах массой 180-250 грамм. Крысы содержались на стандартном водно-пищевом режиме по 5 особей в клетке. 1 группа — интактные крысы (7 штук), 2 группа (контроль) — крысы с селезенкой, выведенной под кожу (7 штук), 3 группа (МТС1) — крысы через 1 неделю после введения клеток саркомы 45 (С-45) в селезенку (7 штук), 4 группа (МТС2) — крысы через 2 недели после введения клеток С-45 в селезенку (7 штук), 5 группа (МТС5) — крысы через 5 недель после введения клеток С-45 в селезенку (7 штук), 6 группа (МТС7) — крысы через 7 недель после введения клеток С-45 в селезенку: она подразделяется на 2 подгруппы — МТС7А — крысы только с метастазами в печени (неактивные метастазы) (6 штук) и МТС7Б — крысы с метастазами в печени, которые вторично метастазировали в легкие (активные метастазы) (3 штуки). Для изучения патогенеза гематогенного метастазирования в печень в нашей лаборатории разработана модель, которая воспроизводится путём введения клеток С-45 в селезенку крыс, предварительно выведенную под кожу [6]. Выбраны следующие сроки исследования: 1-2 недели — срок, предшествующий визуальному появлению первичного опухолевого узла в селезенке, 5 недель — срок, предшествующий визуальному появлению метастатических узлов в печени, 7 недель — сформированный метастатический узел в печени. В эксперименте был использован штамм С-45, полученный

из Банка опухолевых штаммов ГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Предварительно, не менее чем за 3 недели до перевивки С-45, селезенку выводили под кожу по общепринятой методике.

Через 1, 2, 5 и 7 недель от момента введения опухолевых клеток в селезенку крыс декапитировали на гильотине, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС).

Печень и МТС выделяли на льду и готовили 10%-ную цитозольную фракцию на 0,1М калий-фосфатном буфере рН 7,4. Методом ИФА определяли содержание uPA-АГ, tPA-АГ, PAI-1-АГ и их активность (uPA-акт; tPA-акт; PAI-акт) (ТС, USA); методом спектрофотометрии — количество плазминогена (Хромотех, Россия).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p < 0.05$.

Результаты исследования

Как видно из таблицы 1, выведение селезенки под кожу сопровождалось ростом плазминогена в печени в 4,5 раза и увеличением количества tPA-АГ и PAI-1-АГ соответственно в 3,1 раза и в 1,9 раза, при этом PAI-1-акт также увеличивалась в 3,6 раза.

Через 1 неделю (МТС1) после интралиенального введения клеток С-45 в печень, при достоверно не изменившемся уровне плазминогена, в 3,1 раза увеличивалось количество uPA-АГ и уменьшалось содержание tPA-АГ и PAI-1-АГ, а также PAI-1-акт соответственно в 4,7 раза, в 3,0 раза и в 2,7 раза (Табл. 1).

Через 2 недели (МТС2) — перед выходом первичной опухоли в селезенке — в печени регистрировалось дальнейшее нарастание uPA-АГ, в результате его концентрация в ткани становилась в 8,5 раза и в 2,8 раза выше, чем у контрольных крыс и крыс из группы МТС1 (Табл. 1). Уровни tPA-АГ и PAI-1-АГ вместе с PAI-1-акт после предварительного снижения на 1-й неделе на 2-й неделе, также, как и uPA-АГ — увеличивались и становились в 18,2 раза, в 9,7 раза и в 10,8 раза соответственно больше, чем у крыс из группы МТС1 и в 3,9 раза, в 3,3 раза и 4,0 раза больше соответствующих показателей контрольной группы животных (Табл. 1).

Через 5 недель (МТС5) — перед выходом метастатических узлов в печени — на фоне редукции плазминогена (в 1,2 раза) в ней уменьшались значения практически всех показателей: uPA-АГ, tPA-

Таблица 1. Динамика показателей фибринолитической системы в печени на этапах метастазирования в ней саркомы 45

Группы	Фибринолитические факторы		шРА		тРА		РАI-1		плазминоген (%)
	АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)	АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)	АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)	АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)	
Интактные	8,79 ± 1,75	44,29 ± 2,02	16,20 ± 0,66	1,03 ± 0,07	26,37 ± 0,94	11,85 ± 1,20	9,05 ± 2,45		
Контроль	5,71 ± 1,45	37,14 ± 1,84	50,61 ± 12,32 ^{†*}	0,99 ± 0,07	48,92 ± 5,64 ^{†*}	42,30 ± 8,28 ^{†*}	40,40 ± 9,47 ^{†*}		
	1	17,60 ± 1,65 ^{†*,††}	40,83 ± 3,27	10,85 ± 4,35 ^{↓†}	0,82 ± 0,18	15,59 ± 2,91 ^{↓†}	30,18 ± 1,68 ^{†*}		
2	48,54 ± 4,54 ^{†*,††,††}	40,00 ± 2,58	197,14 ± 47,52 ^{†*,††,††}	0,97 ± 0,10	159,80 ± 11,41 ^{†*,††}	168,17 ± 27,37 ^{†*,††}	30,93 ± 9,39		
5	9,82 ± 2,89 ^{↓†}	44,00 ± 2,45	22,87 ± 8,79 ^{↓†,↓†}	0,30 ± 0,10 ^{↓*,†,↓†}	46,79 ± 5,12 ^{†*,†,↓†}	32,22 ± 3,47 ^{†*,†,↓†}	24,26 ± 1,95 ^{†*,†,↓†}		
	А	8,49 ± 0,95 ^{↓†,↓†}	419,60 ± 0,04 ^{†*,†,↓†,↓†}	0,81 ± 0,06 ^{↓*,†,↓†,↓†}	1,23 ± 0,24 ^{†5}	0,56 ± 0,07 ^{↓*,†,↓†,↓†}	47,87 ± 6,15 ^{†*,†,↓†,↓†}	89,95 ± 7,31 ^{†*,†,↓†,↓†}	
МТС		13,66 ± 1,52 ^{↓†,†мтс}	25,0 ± 0,04 ^{↓*,†,↓†,↓†,†мтс}	2,13 ± 0,12 ^{↓*,†,↓†,↓†,†мтс}	1,11 ± 0,61 ^{†5}	132,17 ± 13,86 ^{†*,†,↓†,↓†,†мтс}	6,05 ± 0,57 ^{↓*,†,↓†,↓†,†мтс}	37,30 ± 1,67 ^{†*,†,↓†,↓†}	
7	Б	МТС	414,30 ± 0,02 ^{†*,†,↓†,↓†}	1,39 ± 0,15 ^{↓*,†,↓†,↓†,†7А}	4,28 ± 0,57 ^{†*,†,↓†,↓†,†7А}	11,15 ± 1,64 ^{↓*,†,↓†,↓†,†7А}	86,05 ± 10,43 ^{†*,†,↓†,↓†,†7А}	89,14 ± 1,20 ^{†*,†,↓†,↓†}	
		ПЗ	20,09 ± 1,54 ^{↓†,†мтс,†7А}	50,0 ± 0,03 ^{↓мтс,†7А}	3,27 ± 0,41 ^{↓*,†,↓†,↓†,†мтс,†7А}	2,79 ± 0,30 ^{†*,†,↓†,↓†,†7А,†мтс}	5,02 ± 0,66 ^{↓*,†,↓†,↓†,†мтс,†7А}	14,68 ± 2,06 ^{↓†,↓†,↓†,↓†,†7А}	118,91 ± 1,20 ^{†*,†,↓†,↓†,†мтс,†7А}

Примечание к таблице: * — достоверные отличия от интактных крыс, † — достоверные отличия от крыс с подкожно выведенной селенкой, 1 — достоверные отличия от крыс через 1 неделю после перевивки С45 в селезенку, 2 — достоверные отличия от крыс через 2 недели после перевивки С45 в селезенку, 5 — достоверные отличия от крыс через 5 недель после перевивки С45 в селезенку, мтс — достоверные отличия перифокальной зоны от метастазов печени у крыс, 7А — достоверные отличия метастазов и перифокальных зон друг от друга у крыс без и с вторичными метастатическими отсевами в легкое через 7 недель после перевивки С45 в селезенку.

АГ — антиген — количественное содержание компонентов фибринолитической системы, акт — активность компонентов фибринолитической системы, МТС — метастаз, ПЗ — параметастатическая зона

АГ, tРА-акт, PAI-1-АГ, PAI-1-акт соответственно в 4,9 раза, в 8,6 раза, в 3,2 раза, в 3,4 раза, в 5,2 раза относительно МТС 2. При этом uРА-АГ, PAI-1-АГ и PAI-1-акт возвращались к контрольным цифрам, а tРА-АГ и tРА-акт становились ниже, чем в контроле соответственно, в 2,2 раза и в 3,3 раза (Табл. 1).

Через 7 недель (МТС7) — в период сформированных МТС в печени — в самих МТС регистрировался высокий уровень плазминогена — он был в 3,7 раза больше, чем в печени у крыс из группы МТС5 и в 2,2 раза больше, по сравнению с контрольной печенью (Табл. 1). Уровень uРА-АГ при этом соответствовал контрольным цифрам, а его активность увеличивалась впервые за весь период наблюдения — более чем в 9,0 раз (Табл. 1). Количество tРА-АГ и PAI-1-АГ было низким. Концентрация tРА-АГ в неактивном МТС была в 28,2 раза ниже, а в активном МТС — в 16,5 раза ниже, чем в печени крыс из группы МТС5; а концентрация PAI-1-АГ в неактивном МТС была в 83,6 раза ниже, а в активном МТС в 4,2 раза ниже, чем в печени крыс из группы МТС5 и при этом достоверно не отличалась от показателя крыс из группы МТС1. tРА-акт и PAI-1-акт в неактивных МТС соответствовала уровню контрольной ткани печени, в активных МТС — была высокой: tРА-акт была в 4 раза больше, чем в контроле, PAI-1-акт — в 2 раза (Табл. 1).

В параметастатических зонах (ПЗ) величина плазминогена зависела от активности МТС: в неактивных МТС его уровень был в 1,5 раза, а в активных МТС — в 4,9 раза выше, чем аналогичный показатель печени у крыс из предыдущего срока наблюдения. В результате в ПЗ активных МТС содержание плазминогена было в 3,2 раза больше, чем в ПЗ неактивных МТС (Табл. 1). Содержание uРА-АГ в ПЗ у крыс с неактивными МТС печени также, как и в их МТС, достоверно не отличалось от контрольных животных, в то время как у крыс с активными МТС — было 1,5 раза больше. При этом уровень uРА-АГ в ПЗ у всех животных был больше, чем в метастатическом узле: у крыс из группы МТС7А — в 1,6 раза, из группы МТС7Б — в 1,5 раза (Табл. 1). uРА-акт в ПЗ неактивных МТС была более чем в 1,5 раза меньше, чем у контрольных животных и животных из групп МТС1, МТС2, МТС5. У крыс с активными МТС этот показатель был в 2 раза больше, чем у крыс с неактивными МТС и при этом достоверно не отличался от крыс из других групп (Табл. 1). Содержание tРА-АГ также, как и uРА-АГ, в ПЗ было выше, чем в МТС: при МТС7А — в 2,9 раза, при МТС7Б — в 2,4 раза. Величина этого показателя в ПЗ, как и в самих метастатических узлах, у крыс с активными МТС была в 1,5 раза более значительной (Табл. 1). tРА-акт в ПЗ неактивных МТС соответствовала ис-

ходным значениям, характерным для печени крыс с подкожно выведенной селезенкой. В то же время в ПЗ активных МТС tРА-акт была высокой, однако в 2,5 раза меньше, чем в самих метастатических узлах (Табл. 1). PAI-1-АГ в ПЗ неактивных МТС был, как и у крыс из группы МТС2 — максимальным, и в 236 раза больше, чем в самом метастатическом узле. PAI-1-АГ в ПЗ активных МТС был, напротив, в 2,2 раза меньше, чем в метастатическом узле и в 26,3 раза меньше, чем в ПЗ неактивного МТС (Табл. 1). PAI-1-акт в ПЗ была меньше, чем в метастатических узлах: у крыс из группы МТС7А — в 7,9 раза, у крыс из группы МТС7Б — в 5,9 раза и соответственно в 5,3 раза и в 2,2 раза меньше, чем в печени у крыс из группы МТС5. Кроме того, PAI-1-акт ПЗ активных МТС была в 2,4 раза значительнее, чем неактивных (Табл. 1).

Обсуждение результатов

Выведение селезенки под кожу вызывало изменение количества и активности некоторых компонентов фибринолитической системы в печени: рост уровня плазминогена и tРА-АГ в сочетании с увеличением содержания и активности PAI-1. Причиной таких сдвигов могло быть изменение сосудистой архитектоники печени с активацией неоангиогенеза в ней, вследствие дислокации селезенки. На это указывало увеличение именно тканевого активатора плазминогена. Известно, что tРА — продукт преимущественно эндотелиальных клеток сосудов [7].

1–2 неделя после интралиенального введения клеток С-45 — период, предшествующий «выходу» первичной опухоли в селезенке, характеризовался отсутствием визуальных изменений ткани печени, однако в ней регистрировались изменения содержания без/с изменением активности тех или иных компонентов системы активации плазминогена, при этом уровень самого плазминогена достоверно не отличался от контроля. Так, нами установлено постепенное количественное увеличение uРА-АГ в печени, максимально — перед выходом опухолевого узла в селезенке. Стимулировать синтез uРА мог VEGF через экспрессию протоонкогена c-ets-1 [8]. Рост VEGF А в печени с 1-й недели опухолевого роста в селезенке был обнаружен нами ранее [9]. Количественная динамика tРА-АГ и PAI-1-АГ была практически одинаковой — уменьшение содержания после введения опухолевых клеток в селезенку и значительный рост на 2-й неделе развития онкопроцесса в организме. Несмотря на то, что уровни и uРА-АГ и tРА-АГ изменялись в печени через 1–2 недели после интралиенального введения клеток С-45, оба активатора плазминогена там не «работали». На это указывала их стабильная ак-

тивность, характерная для ткани печени контрольных животных, с 1-й по 2-ю неделю эксперимента. В тоже время PAI-1-акт соответствовала его количественной динамике: на 1-й неделе — уменьшалась, на 2-й неделе — увеличивалась.

5-я неделя — период, предшествующий «выходу» МТС в печени, характеризовался изменением окраски ткани печени с чередованием темных и светлых участков её паренхимы и уменьшением содержания и активности практически всех показателей, кроме uPA-акт, которая оставалась без изменений. Содержание uPA-АГ в печени могло уменьшаться вследствие увеличения концентрации кортизола в органе [10]. Этот факт был выявлен нами в параллельно проводимых исследованиях. Снижение уровней tPA-АГ и PAI-1-АГ после их максимального увеличения в печени на 2-й неделе эксперимента совпадало и с динамикой uPA-АГ. Известно, что PAI-1, tPA и uPA оказывают взаимное влияние друг на друга [12]. Положительная корреляция между tPA и PAI-1, uPA и PAI-1 была выявлена в МТС аденокарциномы толстого кишечника [13]. Однако, в отличие от uPA-акт, которая оставалась стабильной, tPA-акт и PAI-1-акт уменьшались вместе с их количественной редукцией. В этих процессах мог участвовать пепстатин. Установлено, что он ингибирует активность tPA, при этом не изменяя активность uPA [14]. Уменьшение количества плазминогена в печени перед «выходом» в ней МТС могло быть обусловлено торможением его синтеза. Известно, что печень является основным местом синтеза плазминогена в организме.

7-я неделя — период сформированных МТС в печени — характеризовался как однотипными сдвигами в системе активации плазминогена, типичными для процесса метастазирования в печень, так и особенностями, зависящими от активности печеночного МТС. Для всех крыс с МТС было характерно увеличение уровня плазминогена и в метастатических узлах — равнозначно, вне зависимости от активности МТС, и в их ПЗ, больше — в активных МТС, вероятно, вследствие активации его синтеза. В метастатических узлах при уровне uPA-АГ, достоверно не отличающемся от значений этого показателя в печени контрольных животных, его активность увеличивалась почти в 10 раз. Известно, что uPA играет важную роль в процессах метастазирования [11]. Количественная динамика tPA-АГ и PAI-1-АГ в сформированных МТС печени была идентичной — значительное снижение в метастатических узлах, больше — в «неактивных». В ПЗ tPA-АГ также, как и в метастатических узлах — уменьшался. При этом активность показателя увеличивалась только в активных МТС — больше в узле, чем в ПЗ. На уровень

и активность активаторов плазминогена могли влиять эстрогены, увеличенный уровень которых регистрировался нами в СК практически на всех этапах опухолевого роста и метастазирования: эстрогена — через 1 неделю эксперимента, с максимумом — через 2 недели и эстрадиола — в период сформированных МТС в печени. По данным некоторых авторов, uPA и tPA являются эстроген-регулируемыми белками [15]. В сформированных МТС на фоне выраженной количественной редукции PAI-1-АГ его активность значительно увеличивалась. При этом в неактивных МТС в большей степени уменьшалось содержание PAI-1-АГ, а в активных — в большей степени увеличивалась его активность. В ПЗ у крыс с неактивными МТС PAI-1-АГ увеличивался, с активными — уменьшался, в большей степени, чем в МТС. PAI-1-акт в ПЗ уменьшалась, значительно — у крыс с неактивными МТС. Избыточная экспрессия PAI-1 ассоциируется с высоким риском развития раковых МТС [12]. Установлено, что внеклеточную протеолитическую активность плазминогена опосредованно через PAI-1 протеолиз в условиях гипоксии (кислая среда), формируемой в опухолевой ткани, вызывает катепсин Д, тем самым запуская протеолитический каскад, способствующий инвазии и метастазированию раковых клеток [14].

Таким образом, в эксперименте нами с одной стороны подтвержден тот факт, что система активации плазминогена участвует в процессах метастазирования, с другой стороны, выявлены особенности, характерные для метастазирования в печень.

«Выходу» МТС в печени предшествует редукция плазминогена и его активаторов: uPA-АГ, tPA-АГ, и PAI-1-АГ, в сочетании со снижением tPA-акт и PAI-1-акт.

Сформированные МТС в печени имеют высокий уровень плазминогена и высокую активность его активаторов и PAI-1 в метастатическом узле. Активность uPA, tPA, PAI-1 в МТС — больше, а их содержание (кроме PAI-1 в «активных» МТС) — меньше, чем в ПЗ.

Активные МТС характеризуются большими tPA-акт и PAI-1-акт в метастатическом узле (для tPA — максимальной) на фоне менее выраженной их редукции; а также максимальным увеличением уровня плазминогена, большим содержанием и активностью uPA и tPA, меньшим уровнем PAI-1 на фоне большей его активности в ПЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Stepanova V, Jayaraman PS, Zaitsev SV, et al. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Promotes Angiogenesis by Attenuating Proline-rich Homeodomain Protein (PRH) Transcription Factor Activity and De-repressing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor Expression. *J Biol Chem.* 2016;291(29):15029-15045.
2. Gladysz R, Adriaenssens Y, De Winter H, et al. Discovery and SAR of Novel and Selective Inhibitors of Urokinase Plasminogen Activator (uPA) with an Imidazo[1,2-a]pyridine Scaffold. *J Med Chem.* 2015;58(23): 9238-9257.
3. VanAcker A, Louagie E, Filtjens J, et al. The role of Ly49E receptor expression on murine intraepithelial lymphocytes in intestinal cancer development and progression. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(11):1365-1375.
4. Rouch A, Vanucci-Bacqué C, Bedos-Belval F, Baltas M. Small molecules inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 — an overview. *Eur J Med Chem.* 2015;92:619-36.
5. Vangestel C, Thomae D, Van Soom J, et al. Preclinical evaluation of [(111) In]MICA-401, an activity-based probe for SPECT imaging of in vivo uPA activity. *Contrast Media Mol Imaging.* 2016.
6. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, et al. Approaches to obtain liver metastasis in vitro. *Bulleten eksperimentalnoi biologii i medicini = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014. 157 (6):745-747. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюл.экспер.биол. и мед.* 2014. 157 (6): 745-747].
7. Greer JP. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2008; 577-578.
8. Gershtein ES, Kushlinskiy DN, Adamyan LV, Ognerubov NA. Vascular endothelial growth factor — clinically valuable marker in malignant neoplasm. *Vestnik Tambovskogo universiteta = Bulletin of Tambov University.* 2014. 19(1):10-20. In Russian [Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Огнерубов Н.А. Фактор роста эндотелия сосудов — клинически значимый показатель при злокачественных новообразованиях. *Вестник Тамбовского Государственного Университета.* 2014. 19(1): 10 — 20].
9. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Pogorelova YuA, Gorina II. Local level of neoangiogenesis factors in dynamics of experimental metastatic process in liver. *Eksperiment. i klin. Gastroenter. = Experimental and clinical gastroenterology.* 2014. 112 (12): 56-60. In Russian [Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. и др. Локальный уровень факторов неоангиогенеза в динамике экспериментального метастатического процесса в печени. *Экспер. и клин. Гастроэнтер.* 2014; 112 (12): 56-60].
10. Drebert Z, MacAskill M, Doughty-Shenton D, et al. Colon cancer-derived myofibroblasts increase endothelial cell migration by glucocorticoid-sensitive secretion of a pro-migratory factor. *Vascul Pharmacol.* 2016 Oct 4. pii: S1537-1891(16)30137-30139.
11. Zha X, Diaz R, Franco JJ, et al. Inhibitors of urokinase type plasminogen activator and cytostatic activity from crude plants extracts. *Molecules.* 2013 Jul 26;18(8):8945-8958.
12. Qureshi T, Goswami S, McClintock CS, Ramsey MT, Peterson CB. Distinct encounter complexes of PAI-1 with plasminogen activators and vitronectin revealed by changes in the conformation and dynamics of the reactive center loop. *Protein Sci.* 2016;25(2):499-510.
13. Razik E, Kobierzycki C, Grzegorzolka J, et al. Plasminogen Activation System in Rectal Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2015;35(11):6009-6015.
14. Maynadier M, Farnoud R, Lamy PJ, et al. Cathepsin D stimulates the activities of secreted plasminogen activators in the breast cancer acidic environment. *Int J Oncol.* 2013;43(5):1683-1690.
15. Bouris P, Skandalis SS, Piperigkou Z, et al. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. *Matrix Biol.* 2015;43:42-60.

Информация об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ;

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ;

Трепитаки Лидия Константиновна, н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ;

Погорелова Юлия Александровна, к.б.н., н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ.

Author information:

Irina V. Kaplieva, PhD, senior researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Elena M. Frantsiyants, Dr.Sc., professor, head of the Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Lidia K. Trepitaki, researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Yulia A. Pogorelova, PhD, researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology.

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество

10–11 ноября 2017 года
Самара

6-Я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Артериальная гипертония
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Острый коронарный синдром
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Хроническая сердечная недостаточность
- Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
- Интервенционная кардиология
- Сердечно-сосудистая хирургия
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей

Заявки принимаются до 01 июля 2017 года на e-mail:
duplyakov@yahoo.com или **samaracardio@micепartner.ru**

Место проведения: Самара, Отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции **www.samaracardio.ru** согласно указанным на сайте правилам.
- Подача тезисов открывается **01 апреля 2017 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2017 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет включительно) — научная сессия молодых исследователей, научная сессия «Редкие клинические случаи», постерная сессия студентов медицинских вузов.

ПОДРОБНОСТИ НА САЙТЕ — WWW.SAMARACARDIO.RU