

СОДЕРЖАНИЕ Журнала «БИОМЕДИЦИНА», №3, 2016 г.	CONTENTS “BIOMEDICINE” journal, N3, 2016
<i>Обзоры и проблемные статьи</i>	<i>Reviews and problem articles</i>
<b>Н.М.Нагиева</b> О месте лекарственных препаратов интерферонов в современных программах противовирусного лечения больных хроническими вирусными гепатитами.....3	<b>N.Nagiyeva</b> Concerning place of interferons drugs in modern programmes of antiviral therapy of patients with chronic viral hepatitis.....3
<b>А.М. Бабаев Дж.Б. Зульфугарова</b> Роль наследственно- генетических факторов в этиологии, развитии и течении ИБС.....6	<b>A.M. Babayev J.B Zulfugarova</b> The role of heredity genetic factors in the etiology, development and course of coronary artery disease.....6
<b>А.М.Бабаев, И.Д.Ибрагимова</b> Генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии.....12	<b>A.M.Babayev, L.D.Ibrahimova</b> Genetic aspects of essential hypertension.....12
<i>Оригинальные статьи</i>	<i>Original articles</i>
<b>Р.А. Алиева, Ф.М. Ахундова, Р.К. Таги-заде, А.А.Керимов, Г.В. Ибрагимова, Э.Г.Гаджиев</b> Характеристика антигенной экспрессии острого промиелоцитарного лейкоза в Азербайджане.....20	<b>R.A. Aliyeva, F.M. Akhundova, R.K. Tagi-zade, A.A. Kerimov, G.V.Ibragimova</b> Characterization of antigen expression of acute promyelocytic leukemia in Azerbaijan.....20
<b>С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова</b> О хирургическом аспекте клинического значения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы.....24	<b>S.Rahimzadeh, T.Mamedova</b> About surgical aspect of clinical significance of hepatitis C viral infection among breast cancer patients.....24
<b>Р.Э. Чобанов, А.В. Алиев</b> Роль профилактического осмотра населения Губинского района в повышении эффективности работы фтизиатрической службы в 2014 году.....26	<b>R.E. Chobanov, A.V.Aliyev</b> The role of mass prophylactic examination in 2014 in increase of effectiveness of phthisiology services in Guba district.....26
<b>Ю.Р. Алияров, А.Х.Керимов, Н.А. Аскеров</b> Формирование разгрузочных стом при местнораспространенном раке прямой кишки.....28	<b>Y.R. Aliyarov, A.H.Kerimov, N.A. Asgarov</b> Formation of unloading stomas in locally advanced rectal cancer.....28
<b>З.О.Надирли</b> Оценка показателей иммунного статуса у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.....31	<b>Z.O.Nadirli</b> Assessment indicators of the immune status in premature infants with respiratory distress syndrome.....31
<b>М.М.Сеидов</b> Оценка биохимических показателей лоскутов, взятых от белых крыс.....36	<b>M.M. Seidov</b> Assessment of biochemical indicators of the flaps taken from white rats.....36
<b>Х.Ф.Багирова, З.В.Аббасова</b> Анализ клинико-лабораторных показателей больных с недостаточностью лютеиновой фазы.....39	<b>H.F.Bagirova, Z.V.Abbasova</b> Analysis of clinical and laboratory parameters in patients with luteal phase deficiency.....39
<b>И.А. Мустафаев, А.Н. Искендерова, А.В.Алхасова</b> Особенности иммунологических и функциональных показателей при различных формах бронхиальной астмы у детей.....45	<b>I.A. Mustafayev, A.N. Iskenderova, A.V.Alxasova</b> Features of immunological and functional indicators in various forms of bronchial asthma in children.....45
<b>Ю.С. Синельников, Э.Н. Гасанов, И.А. Сойнов, Ф.А. Мирзазаде</b> Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста.....48	<b>Y.S.Sinelnikov, E.N.Hasanov, I.A.Soynov, F.A.Mirzazade</b> Surgical correction of coarctation of aorta with hypoplasia of the distal arch in young patients.....48

<p><b>Н.М.Камилова, Э.А.Исламова, У.Г.Алиева</b>                  Результаты клинических исследований препарата «Лавомакс» при лечении хронического сальпингоофорита.....58</p>	<p><b>N.M.Kamilova, E.A.İslamova</b>                  The results of the clinical trials of the drug "Lavomax" in the treatment of the chronic salpingooforit.....58</p>
<p><b>Т.Т.Панахова</b>                  Неконтролируемая бронхиальная астма.....64</p>	<p><b>T.T.Panahova</b>                  Uncontrolled asthma.....64</p>
<p><b>Н.В.Ахмедова</b>                  Хирургическая коррекция гипертрофических и келоидных рубцов кожи с использованием новых технологий.....70</p>	<p><b>N.V.Ahmedova</b>                  Surgical correction of hypertrophic and keloid scarring using new technologies.....70</p>
<p><b>Н.М.Камилова, У.Г. Алиева, С.Д. Кулиева В.А. Гусейнова</b>                  Воспалительные заболевания придатков матки: современное представление о механизме развития.....75</p>	<p><b>N.M. Kamilova, U.A. Aliyeva, S.D. Guliyeva, V.A. Huseynova</b>                  Inflammatory diseases of the uterus: a modern representation of the mechanism of development.....75</p>
<p><b>Г.Ч.Алиева</b>                  Влияние зофеноприла и небиволола на уровень ренин и альдостерона плазмы крови у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде с сопутствующим метаболический синдромом.....80</p>	<p><b>G.Ch.Aliyeva</b>                  Influence of zofenopril and nebivolol on renin and aldosterone plasma levels in hypertensive women postmenopausal period with concomitant metabolic syndrome..80</p>
<p><b>В.А.Абдуллаев</b>                  Особенности рентгеноморфологической картины у больных с тяжелым течением хронической обструктивной болезнью легких.....83</p>	<p><b>V.A.Abdullayev</b>                  Features rentgenomorfologicheskoy pattern in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease.....83</p>
<p><b>Е.А.Аббасова</b>                  Адаптационные возможности спортсменов с различным спортивным стажем.....86</p>	<p><b>E.A. Abbasova</b>                  The adaptive capacity of the athletes with various sports experience.....86</p>

## **ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ**

### **О месте лекарственных препаратов интерферонов в современных программах противовирусного лечения больных хроническими вирусными гепатитами**

**Н.М.Нагиева**

*Центральная больница нефтяников, г.Баку*

Сегодня приходится признать, что идентификация интерферона (ИФН), осуществленная в эксперименте почти 60 лет назад, имела не только исключительное научное, но и важное клиническое значение. Последнее определяется тем, что лекарственные препараты, созданные на основе ИФН уже в 80-е гг XX в стали первыми и достаточно эффективными средствами для лечения ряда тяжелых вирусных заболеваний и, в первую очередь, хронических гепатита В (ХГВ) и гепатита С (ХГС) [1].

В частности, различные препараты ИФН для этиотропного лечения больных ХГВ широко применялись уже с середины 80-х гг минувшего столетия, а для лечения больных ХГС - уже с начала 90-х гг XX в [2]. Однако, если первоначально эти препараты оставались единственным безальтернативным средством для лечения названных выше категорий больных, то со временем в клинику были внедрены и другие препараты. Так, для лечения больных ХГВ стали применяться ламивудин, а позднее и другие препараты из группы аналогов нуклеозидов, а для лечения больных ХГС- рибавирин, а в дальнейшем и препараты из группы ингибиторов вирусных ферментов [3,4].

Достаточно высокая терапевтическая эффективность таких противовирусных препаратов и возможность лечения ХГВ и, главное, ХГС без использования препаратов ИФН способствовали изменению взгляда на эти препараты и их применение в инфекционной гепатологии. И именно это обстоя-

тельство побудило нас в настоящем сообщении охарактеризовать современные представления о месте препаратов ИФН в этиотропной терапии больных ХГВ и ХГС.

Следует начать с того, что все используемые для лечения ХГВ и ХГС лекарственные препараты ИФН изначально рассматривались как противовирусные средства, способные тормозить репродукцию вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) в инфицированных гепатоцитах и других клетках, а также обеспечивать резистентность интактных клеток печени к проникновению в них этих вирусов и, тем самым, обеспечивать отчетливый терапевтический эффект, как минимум, у части пациентов [5].

Вместе с тем, эти препараты обладали свойствами противовирусных средств широкого спектра действия и не были способны селективно подавлять репродукцию ВГВ и ВГС. Именно последняя особенность действия препаратов ИФН оказалось одним из тех обстоятельств, которое дало возможность считать применение этих препаратов при ХГВ и ХГС достаточно обоснованным и рассматривалось в качестве причин практической невозможности излечения всех больных, которые получили лечение только препаратами ИФН. В то же время, нельзя не признать и то, что именно это обстоятельство оказалось важнейшим идеологическим стимулом к поиску альтернативных средств, пригодных для этиотропного лечения больных как ХГВ, так и ХГС [6, 7].

Рассматривая происходящее по мере развития науки изменение взглядов на место ИФН в лечении больных ХГВ и ХГС, следует помнить, что если первоначально с этой целью применялись препараты рекомбинантного ИФН (р-ИФН), то с началом XXI в стали применяться препараты пегилированного ИФН (ПЭГ-ИФН). Это несколько улучшило результаты терапии, но ощутимо повысило стоимость лечения и снизило его доступность для населения с ограниченными доходами.

Уже первые годы XXI в ознаменовались появлением новых противовирусных препаратов, нашедших применение в лечении больных ХГВ, а начиная с 2011 г в практику начала внедряться новые противовирусные препараты для лечения ХГС. Высокая терапевтическая эффективность последних стала основой для прогноза о том, что их появление знаменует начало конца "эры" препаратов ИФН [8]. Однако, стоимость лечения с использованием новых препаратов для лечения ХГВ и ХГС в несколько раз превосходила стоимость их лечения с применением препаратов р-ИФН и даже ПЭГ-ИФН.

Между тем, даже в начале второго десятилетия XXI в эксперты ВОЗ по вопросу политики в области обеспечения лечения больных ХГВ и ХГС высказали мнение о том, что стратегия финансирования такого лечения должна строиться исходя, в первую очередь, из экономических ресурсов каждой страны и быть ориентированной на ту терапию, которая доступна для основной части населения страны. Ясно, что в странах с ограниченным бюджетом такая политика должна быть направлена на первоочередное обеспечение населения если не самым эффективным, но наиболее доступным (по стоимости) лечением.

Это обстоятельство прямо указывало на то, что препараты ИФН, как хотя менее эффективные, но экономически более доступные для широких слоев населения (как минимум, в развивающихся странах) могут использоваться для лечения больных как ХГВ, так и ХГС [9].

В заключение рассмотрим современные взгляды на место препаратов ИФН при лече-

нии сначала больных ХГВ, а затем и больных ХГС.

**МЕСТО ПРЕПАРАТОВ ИФН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХГВ.** К концу первого десятилетия XXI в сложилась доктрина лечения ХГВ, предусматривающая возможность использования двух "стратегий" терапии.

Первая "стратегия" направлена на эрадикацию ВГВ из организма и осуществляется посредством введения пациентам на протяжении конкретного (достаточно длительного, но ограниченного) промежутка времени различных препаратов ИФН.

Вторая "стратегия" лечения строится на данных о том, что полное и достаточно быстрое уничтожение ВГВ возможно лишь у части больных. Поэтому эта "стратегия" направлена на максимально возможное подавление интенсивности репродукции ВГВ до уровня, обеспечивающего существенное замедление "трансформации" ХГВ в цирроз печени.

Затрагивая экономический аспект выбора "стратегии" лечения, надо отметить, что стоимость длительной терапии, проведенной с использованием оригинальных пероральных противовирусных препаратов пока заметно превосходит стоимость терапии, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН и во много раз стоимость терапии, проведенной генерическими препаратами р-ИФН, которые и сегодня не исключены из списка средств, пригодных для лечения больных ХГВ.

Учитывая это обстоятельство, нетрудно согласиться с приведенным выше мнением экспертов ВОЗ о том, что при дефиците финансирования лечения больных ХГВ со стороны государства целесообразно первоначально использовать менее дорогие препараты ИФН, обеспечивающие излечение, как минимум, части пациентов - последние в дальнейшем не будут нуждаться в противовирусной терапии. При этом лечение более дорогими пероральными препаратами должно назначаться лишь тем больным, у которых предшествующая терапия препаратами ИФН оказалась неэффективной или невозможной, а также больным с противопоказаниями для назначения препаратов ИФН [10, 11].

Значит, более дорогие препараты должны использоваться для лечения только тех больных, которых не удалось излечить с использованием менее дорогих препаратов. Это значит, что первоначально должна применяться первая "стратегия" лечения, а после ее завершения - вторая "стратегия". Это означает, что лечение первичных больных ХГВ должно начинаться с назначения препаратов ИФН [12].

**МЕСТО ПРЕПАРАТОВ ИФН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХГС.** Как известно, на протяжении двух десятилетий стандартная противовирусная терапия больных ХГС была двухкомпонентной и включала введение препаратов ИФН и прием рибавирина на протяжении периода, продолжительность которого предопределялась генотипом ВГС, вызвавшего ХГС.

Добавление к такой программе одного из таблетированных препаратов позволило кардинально улучшить ситуацию. Это не только повысило действенность лечения, но и открыло новые перспективы в лечении ХГС и, в том числе, без применения препаратов ИФН [13].

Однако эти препараты отличаются высокой ценой - в итоге стоимость противовирусного лечения достигла уровня, практически недоступного для населения с невысокими доходами и, в первую очередь, в развивающихся странах.

Учитывая, что корректное применение препаратов ИФН при лечении ХГС обеспечивает получение терапевтического эффекта у целого ряда категорий пациентов, а стоимость такого лечения достаточно низка, можно полагать, что препараты ИФН могут рассматриваться в качестве экономически целесообразной альтернативы таблетированным противовирусным препаратам. При этом, эти препараты наиболее привлекательны для применения, в первую очередь, в странах с ограниченными бюджетными ресурсами [14].

Очевидно, что они по-прежнему могут использоваться для лечения ряда категорий больных ХГС. Таковыми могут быть больные ХГС, вызванным ВГС 2-го или 3-го генотипов, а также больные ХГС, вызванным 1-м генотипом, но с соответствующими ти-

пами полиморфизма гена интерлейкина-28b [15].

Переходя к экономической характеристике программ лечения ХГС, отметим, что в условиях ограниченного финансирования лечения больных ХГС со стороны государства целесообразно первоначально использовать более доступные препараты ИФН, применение которых способно обеспечить излечение, как минимум части пациентов, которые в дальнейшем не будут нуждаться в противовирусной терапии.

При этом лечение с использованием таблетированных препаратов должно проводиться лишь тем больным, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной и больным, которые имеют противопоказания для применения препаратов ИФН. Экономическая целесообразность этого подхода состоит в том, что более дорогие противовирусные препараты могут использоваться для лечения только тех больных, которых при использовании более доступных препаратов ИФН излечить не удастся.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998
2. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном / Под ред. М.В. Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.
3. Мамедов М.К., Керимов А.А. Современные подходы к этиопатогенетическому лечению трансфузионных вирусных гепатитов. // Азерб. мед. Ж., 2002, N.2, с.95-98.
4. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) М.: Геотар-Медиа, 2005, 356 с.
6. Мамедов М.К., Кадырова А.А. О лекарственных средствах для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита В и механизмах реализации их терапевтического действия. // Биомедицина, 2016, N.2, с.3-14
7. Мамедов М.К., Кадырова А.А. О механизмах реализации терапевтического действия лекарственных препаратов, используемых для этиотропного лечения больных

хроническим вирусным гепатитом С. // Биомедицина, 2015, N.2, с.3-8

8. Feld J. The beginning of the end: what is future of interferon therapy for hepatitis C. // Antiviral Research., 2014, N.2, с.15-19

9. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Сафарова С.М., Мамедов М.К. О возможности применения препаратов рекомбинантного альфа-интерферона в лечении хронических гепатитов В и С. // Мат-лы научной конференции мед. библиотеки. Баку, 2015, с.41-43

10. Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. О фармакотерапевтических и экономических критериях рационального выбора программ противовирусной терапии больных гепатитом В. // Современные достижения азерб. медицины, 2016, N.3, с.4-6

11. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О перспективах преемственного применения двух стратегий этиотропного лечения больных хроническим гепатитом В. // Биомедицина, 2015, N.4, с.57-58

12. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гидаятов А.А., Дадашева А.Э. Нагиева Н.М. Лекарственные препараты рекомбинантного альфа-интерферона в лечении больных хроническим вирусным гепатитом В. Методические рекомендации. Баку, 2015, 32 с.

13. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. Применение лекарственных препаратов на основе

ингибиторов вирусных ферментов, как возможность совершенствования этиотропной терапии больных вирусным гепатитом С. // Современ. достижения азерб. медицины, 2013, N.1, с.52-54

14. Нагиева Н.М., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. О фармакотерапевтических и экономических критериях рационального выбора программ противовирусной терапии больных гепатитом С. // Современные достижения азерб. медицины, 2016, N.2, с.54-57

15. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гидаятов А.А., Дадашева А.Э. Нагиева Н.М. Лекарственные препараты рекомбинантного альфа-интерферона в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С. Методические рекомендации. Баку, 2015, с.36 с.

#### SUMMARY

#### Concerning place of interferons drugs in modern programmes of antiviral therapy of patients with chronic viral hepatitis

N.Nagiyeva

The article contains necessary information demonstrated place now occupied with drugs produced on the date of alpha-interferon applied for treatment of chronic viral B and C hepatitis patients.

Поступила: 05.04.2016

## Роль наследственно- генетических факторов в этиологии, развитии и течении ИБС

А.М. Бабаев Дж.Б. Зульфугарова

Научно-исследовательский институт кардиологии им.акад. Дж. Абдуллаева, г. Баку

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и смертности в экономически развитых странах. При этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) приходится примерно две трети случаев смерти от всех ССЗ.

Известно, что ИБС является многофакторным заболеванием с многочисленными звеньями патогенеза. В отличие от наследственных нарушений, обусловленных дефектом в одном гене, для ИБС характерен слож-

ный механизм формирования болезни, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды [1,20].

Знание генетических факторов, предрасполагающих к развитию заболевания и его осложнений, имеет важное прогностическое значение и может использоваться при досимптоматической диагностике, т.е. до появления каких-либо клинических симптомов болезни. Современная стратегия исследования генетической составляющей многофак-

торных заболеваний включает в себя поиск полиморфных маркеров в генах, которые могут вносить вклад в их развитие (генах-кандидатах и оценку их ассоциации с заболеванием) [2,21].

Под ассоциацией полиморфного маркера с заболеванием понимают достоверно различающиеся частоты определенного аллеля или генотипа этого маркера у больных и у здоровых лиц одной и той же популяции. При этом для каждого конкретного заболевания можно выделить группу генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данной патологии. Установление ассоциации гена с заболеванием позволяет количественно определить риск развития патологии, сформировать группы повышенного риска, организовать их мониторинг и в случае необходимости назначать превентивную терапию в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента [3,22].

Соответственно, оценка индивидуального генетического риска ИБС имеет важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента. Вопрос о степени значимости для развития ИБС таких «классических» факторов риска, как возраст, избыточный вес, недостаточная физическая активность, гиперхолестеринемия по сей день не имеет однозначного ответа. Приблизительно в половине случаев стенокардия, а также значительный процент случаев ИМ, особенно в молодом возрасте, впервые возникают в отсутствие большинства из перечисленных модифицируемых факторов риска. Поэтому проблема наследственного предрасположения к атеросклерозу и ИБС, как и к некоторым другим хроническим неинфекционным заболеваниям, выдвинулась в ряд ведущих в современной клинической медицине [5,23].

Среди больных с нормальными, диффузно измененными артериями и сужением коронарных артерий I-II степени отягощенная наследственность встречается у 26%, с сужением коронарных артерий III и IV степени - у 37%. До 50% всех случаев ранней

ИБС в популяции приходится на 2 - 6% семей со строго положительным семейным анамнезом преждевременной ИБС. Показано, что ранняя ИБС у одного родственника первой степени родства увеличивает риск развития ИБС у мужчин 20-39 лет в 4 раза, а у двух и более родственников - в 12 раз. У половины больных, перенесших ИМ, исследователи отмечали отягощенную наследственность [12,16, 25].

Генетическая предрасположенность играет немаловажную роль в развитии и прогрессировании ИБС, а теснейшая связь атеросклероза и гиперхолестеринемии с наследственными факторами выдвигает ИБС на уровень генетически обусловленных заболеваний.

Среди генов, ответственных за развитие атеросклероза, выделяют гены рецепторов инсулина, холинэстеразы, печёночной триглицеридной липазы, белков сосудистой стенки (фибронектина, коллагена), коагуляционных факторов (фибриногена, протромбина), факторов роста (инсулина, тромбоцитарных факторов роста) и пр. [10,24, 27].

Атеросклероз- результат влияния множества факторов, однако влияние внешних факторов риска почти всегда дополняется генетической предрасположенностью. Важно учитывать, что генетические особенности организма, важны не сами по себе, а как фон, на котором потенциально возможно развитие атеросклероза и ИБС при неблагоприятном воздействии внешней среды. Для улучшения прогнозирования заболеваемости ИБС и другими ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом, необходимы дополнительные критерии выявления групп риска- достоверные и удобные для применения в повседневной врачебной деятельности.

Концепция биомаркеров ИБС появилась несколько лет назад. К ним относятся лабораторные, инструментальные, генетические маркеры. Они могут отражать наличие заболевания, его патофизиологию, прогнозировать коронарные события, могут использоваться для оценки эффективности лечения [8,19].

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИБС.** Несмотря на то, что стратификация риска является ключевым компонентом рекомендаций

по профилактике ССЗ, у части пациентов с верифицированным диагнозом ИБС факторы риска не выявляются и далеко не всегда адекватно прогнозируют коронарные события. Не идентифицированные на сегодняшний день факторы риска, предположительно, включают генетические факторы, так как наследственность является самостоятельным фактором риска заболевания. Для оценки вклада наследственности в патогенез заболевания рассчитывается процентное отношение межиндивидуальной вариабельности-генетической вариабельности (1~Г), которое для ИБС составляет 63% в возрасте до 55 лет, а при исключении моногенных липидных мутаций- 56% [15,28].

В современных генетических исследованиях широко используется концепция «Менделевской рандомизации». В ее основе лежат следующие принципы:

Факторы риска (модифицируемый изменяемый фенотип) связаны с конкретным генотипом

II закон Менделя (закон расщепления признаков): наследственные факторы не смешиваются, а сохраняются в неизменном виде, т.е. генотип не зависит от факторов риска

Генотип определяется до рождения, поэтому не может быть следствием

Если фенотип является причиной заболевания, то генотип должен ассоциироваться с заболеванием.

Это означает, что подтверждение ассоциации полиморфизма с исходом заболевания свидетельствует о том, что белок, кодируемый этим геном, является причинным фактором заболевания. Изучение генетического риска при комплексных заболеваниях - сложная проблема ввиду его полигенной природы и незначительного вклада отдельных генов, что объясняет разноречивые результаты исследований [14,29].

Одна из основных проблем генетической диагностики - оценка её эффективности для прогнозирования сердечно-сосудистого риска. В качестве альтернативы предлагается генетическое прогнозирование промежуточного фенотипа и использование его в качестве промежуточного маркера исхода. Изучение промежуточных фенотипов позволит

лучше проанализировать взаимодействия «ген-ген», «ген-среда» и выявить лучшую комбинацию генов для скрининга. С увеличением количества исследованных генов растет число их возможных комбинаций, что значительно затрудняет их изучение методами традиционной статистики. Индекс генетического риска представляет собой полигенную модель для стратификации риска путем интеграции генетической и биологической информации в статистическую модель. Метод позволяет упростить стратификацию риска, разбив изучение генов с учетом их участия в метаболизме (метаболических путях). Оптимальным для стратификации риска является создание модели, учитывающий генетический риск и фенотипические проявления одновременно, что значительно улучшает ее качество [17, 26].

Один из способов уменьшить количество генетических комбинаций - изучать наиболее важные [18,19]:

Ген аполипопротеина E (Apo E) кодирует аполипопротеин E, который синтезируется в печени и головном мозге и играет существенную роль в метаболизме липидов. Аполипопротеин E входит в состав хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), иницируя их захват и удаление из крови через взаимодействие с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток печени [5]. Аполипопротеин E участвует в клиренсе хиломикрон и остатков ЛПОНП, образующихся при потреблении жиров с пищей. Аккумуляция ЛПОНП может привести к раннему развитию ИБС и атеросклерозу периферических артерий. Существует 3 аллельных варианта гена ApoE. - e2, e3 и e4. Генотип APOE влияет на уровни холестерина и триглицеридов крови [11]. Генотип APO e3/e3 считается наиболее распространенным (отмечается у 50% населения) по сравнению с генотипами, содержащими e2 и e4 аллели. Генотип e3/e3 связан с умеренной тенденцией к повышению уровней общего и понижением уровня липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Риск развития атеросклероза, ИМ, инсульта (риск выше для курильщиков) и остеопороза для этих пациентов занимает промежуточное значение при сравне-

нии с генотипами e2 и e4. Генотип APO e3/e4 считается вторым наиболее распространенным после e3/b3 и отмечается у 25% населения. Аллель e4 связан с большей тенденцией к повышению уровней общего и ЛНП холестерина и понижению уровня ХС ЛВП, снижением антиоксидантной клеточной активности. Риск развития атеросклероза, ИМ, инсульта возрастает [15]. Генотип Apo g2/e3 связан со снижением уровней холестерина в сыворотке крови. Частота этого варианта выше у долгожителей. В гомозиготном состоянии у носителей аллели e2 гиперлипидемия натошак не выявляется, но увеличение липидов плазмы становится значительным после приема пищи. Приблизительно у 1 из 50 носителей Apo E e2/v2 развивается гиперлипидемия натошак, характерная для гиперлипидемии III типа. Обычно эти пациенты чувствительны к диетотерапии и контролю массы тела [30].

Ген NO-синтетаза 3 (NOS3) кодирует фермент- синтетазу оксида азота, которая продуцируется сосудистым эндотелием и ее функцией является выработка оксида азота (NO). Оксид азота является одним из наиболее значимых биологических медиаторов, который вовлечен в множество физиологических и патофизиологических процессов. В частности, NO участвует в реализации ряда физиологических функций: расслабление гладкой мускулатуры сосудов, регуляция роста сосудов, передача нервных импульсов, агрегация тромбоцитов и лейкоцитов, регуляция тонуса гладких мышц, иммунные реакции, состояние памяти [22]. NO дилатирует все типы кровеносных сосудов за счет увеличения циклического гуанин монофосфата (GMP) в клетках гладких мышц (основной эндогенный вазодилататор) и противодействует вазоконстрикции, вызываемой симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системами и эндотелином [11].

Ген фактора некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) кодирует мультифункциональный провоспалительный цитокин, который оказывает влияние на липидный обмен, коагуляцию, инсулинорезистентность и эндотелиальную функцию [13].

TNF $\alpha$  секретируется преимущественно моноцитами - макрофагами. Полиморфизмы

в регуляторной области генов цитокинов ассоциируются с восприимчивостью к большому количеству комплексных заболеваний. TNF $\alpha$  обеспечивает быструю защиту организма против различных инфекций, но его избыток может оказывать неблагоприятный эффект.

Ген ангиотензиногена (AGT). Ангиотензиноген вырабатывается в печени и является предшественником ангиотензина 2 - физиологического регулятора артериального давления и водно-солевого обмена. Ангиотензин 1 образуется путем расщепления ренином ангиотензиногена. Ангиотензин 1 быстро превращается в ангиотензин 2 посредством ангиотензин конвертирующего фермента. Ангиотензин 2 является мощным вазоконстриктором, а также стимулирует реабсорбцию натрия и воды в почках, что провоцирует повышение артериального давления. Полиморфизм 235T связан с повышением продукции ангиотензина и, соответственно, повышением риска развития артериальной гипертензии и ССЗ (по данным некоторых исследований в 1,5-1,8 раза) [7].

Ген, кодирующий рецептор ангиотензина II тип I. Рецептор ангиотензина II тип I принимает участие в регуляции артериального давления и объема циркулирующей крови. Ангиотензин II стимулирует сокращение гладких мышц и задержку натрия и воды. Рецептор-1 ангиотензина II опосредует клеточный эффект ангиотензина II (АОТ II), включая вазоконстрикцию и повышение реабсорбции натрия в почках, сократимость миокарда, клеточную пролиферацию, гипертрофию миокарда и сосудов, воспаление и оксидативный стресс. Тяжелые формы ИБС также являются более вероятными [4,6].

Ген, кодирующий рецептор ангиотензина II тип II (GTR2)-медиатор вазодилатации, натрийуреза и апоптоза гладко-мышечных клеток. АСТК2 относится к семейству мембранных рецепторов, связанных с О-протеином. АОТ112 экспрессируется главным образом в сердце под контролем эстрогенов. Его экспрессия отчетливо отличается от АвТЮ, стимулируя вазодилатацию и натрийурез с помощью аутокринного каскада (брадикинин, окись азота, и циклический

вМР), ингибирует пролиферацию и способствует дифференцировке клеток [3].

Ген, кодирующий бета 1- адренорецептор (ADRB1). Бета 1- адренорецептор играет основную роль в функциональной регуляции работы сердца, кроме того, участвует в липолизе и секреции ренина (почечный бета 1 - адренорецептор) [9]. Активация бета 1-рецепторов вызывает увеличение частоты сердечных сокращений, ускорение проведения импульса через А-V узел и усиление сократимости миокарда.

Ген, кодирующий фактор V (Лейден) R506Q Фактор V является внутренним компонентом свертывания крови. Фактор V вместе с фактором X образуют активатор протромбина, который ускоряет превращение протромбина в тромбин. При наличии полиморфизма фактора V происходит замедление процессов фибринолиза в связи с активацией протеина C, что приводит к гиперкоагуляции [19]. У пациентов с полиморфизмом фактора V повышается риск развития венозных тромбозов и эмболии легочной артерии [17]. При гетерозиготной мутации к возрасту 50 лет у 25% имеет место хотя бы один эпизод венозного тромбоза. В меньшей степени повышен риск артериальных тромбозов, и соответственно, инфарктов, инсультов. Относительный риск ИМ у носителей А аллели гена ГУ составляет 1,10 (0,88-1,36), у мужчин моложе 45 лет- 1,24 (0,91-1,69), у женщин моложе 55 лет- 1,54 (1,07-2,22) [27].

Ген протромбина (П1). Протромбин или коагуляционный фактор II- это белок плазмы крови, который является одним из главных компонентов свертывающей системы. В результате его ферментного расщепления образуется тромбин [24]. Данная реакция является первой стадией образования кровяного сгустка. Мутация гена Г II является вторым по частоте наследственным фактором риска венозных тромбозов (после мутации гена ГУ Лейден) [21]. При данном полиморфизме повышена экспрессия гена, что приводит к избыточной продукции протромбина, поэтому повышается риск тромбозов. Неблагоприятный вариант полиморфизма А наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это означает, что повышенный риск тромбофилии имеет место даже при гетерозиготной форме

полиморфизма. Клинические проявления тромбозов могут быть различными: тромбоз поверхностных и глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, мезентериальный венозный тромбоз, тромбоз артерий и вен сетчатки, инсульт, ИМ [18]. Относительный риск ИМ у носителей А аллели гена П1 составляет 1,21 (0,99 - 1,58). При гомозиготной форме следовало бы ожидать значительного увеличения риска тромбозов. У 36,7% пациентов с гомозиготной формой отсутствовали клинические проявления. Приобретенными факторами риска тромбозов являются: хирургические вмешательства, онкологические заболевания, иммобилизация, ожирение, курение, применение оральных контрацептивов. Консенсус современной литературы: мутация гена П1 мало чувствительный, но достаточно специфичный фактор риска тромбозов. Основная масса пациентов с тромбозом глубоких вен или тромбоэмболией не является носителем аномального 20210А аллеля [20].

Ген ингибитор активатора плазминогена тип 1 (РАI 1) кодирует ингибитор активатора плазминогена - гликопротеин, который циркулирует в крови в большом диапазоне концентраций (до 100 нг/мл). Находится в тромбоцитах и эндотелии сосудов, регулирует сосудистый фибринолиз [8]. Отмечается высокая концентрация РАI-1 в атеросклеротических бляшках. РАI-1 является основным ингибитором тканевого активатора плазминогена, который превращает плазминоген в плазмин. Плазмин участвует в ряде физиологических процессов, таких как фибринолиз, воспаление, клеточная адгезия, ангиогенез, апоптоз. Повышение концентрации РАI-1 ведет к уменьшению конверсии плазминогена в плазмин и ассоциируется с риском ССЗ, инсулинорезистентностью. 5G/4G полиморфизм снижает экспрессию гена, приводя к уменьшению активации плазминогена, ингибируя фибринолитическую активность и увеличивая тромбообразование. Генотип 5G/4G присутствует~ у 49% населения. Полиморфизм РАI-1 в промоторной зоне ассоциируется с риском ИБС, однако снижен риск инсульта. Гетерозиготный полиморфизм незначительно увеличивает риск ИМ). Комбинация генотипа 5G/4G гена РАI1 с ва-

риантом A1/A2 гена GРIа приводит к значительному увеличению риска (OR 4,5) ИМ, особенно у мужчин [2,14].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представленные в обзоре литературы данные позволяют прийти к следующему заключению. Очевидно, что развитие ИБС обусловлено взаимодействием различных генетических факторов и условий окружающей среды. На современном этапе одним из наиболее актуальных подходов к изучению генетических механизмов развития ИБС является выявление генетических маркеров, ассоциированных с развитием заболевания. Такие ассоциативные исследования дают возможность установить вовлеченность в патогенез конкретных генов-кандидатов и на этой основе выявить группы лиц с более высоким генетическим риском развития ИБС для последующего активного проведения её профилактики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алтухов, Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М., 2009, 328 с.

2. Баранов В.С. Программа «Геном человека как научная основа профилактической медицины» // Вестник РАМН, 2010, № 10, с. 2737.

3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предиктивную медицину), СПб.: Интермедика, 2013, 271 с.

4. Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В. и др. A1166C полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Российский кардиологический журнал, 2014, № 6, С. 5-9.

5. Бочков Н.П.: Клиническая генетика, М.: Гэотар-Мед., 2008, 440 с.

6. Бражник В.А., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка // Кардиология, 2014, № 1, С. 78-86.

7. Гомазков О.А. Ангиотензинпревращающий фермент в кардиологии: молекулярные и функциональные аспекты // Кардиология, 2007, №11.- С. 58-61.

8. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и ишемической болезни сердца // Бюллетень эксперимен-

тальной биологии и медицины», 2005, Т. 12, № 1, с. 101-106.

11. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Затейщикова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофия миокарда при ишемической болезни сердца // Кардиология, 2007, Т. 42, №3, с. 30-34.

12. Моисеев В.С., Демуров Л.М., Кобалава Ж.Д. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью сердца, гипертрофией левого желудочка и развитие инфаркта миокарда в молодом возрасте // Тер архив, 2007, Т. 69, № 9, С. 18-23.

13. Рёбров А.П., Толстов С.Н. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов при изменениях морфо-функциональных параметров сердца у больных с ишемической болезнью сердца // Кардиология, 2007, №5, с. 14-18.

9. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка // Кардиология, 2007, №6, с. 25-30.

10. Минушкина Л.О. Генетические факторы при

14. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты ишемической болезни сердца // Терапевтический архив, 2014, №4, с.75-77.

15. Шляхто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при ишемической болезни сердца обзор // Тер: архив, 2012, №6, с. 51.

16. Шляхто Е.В., Панов А.В., Беркович О.А. и др. Взаимосвязь полиморфизма генов, ответственных за функциональное состояние эндотелия и тяжесть поражения коронарных артерий у больных ИБС // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2014, №3

17. Botstein D., White R.L., Skolnick M. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms // Am. J. Hum. Genet, 2010. 32, p. 314-331.

18. Brookes A.J., The essence of SNP // Gene, 2009, vol.44,p.177-186.

19. Cargill M., Altshuler D., Ireland J., Characterization of single-nucleotide polymorphism

in coding regions of human genes // Nature Genetics. 1999, vol. 22, p.231-238.

20.D. Gavanna J. Kay A., Zhang Q., Coronary artery disease in Europe: what are the genetic risk factors? // J. of the Royal College of Physicians in London, 2015, vol.29, p.429-430.

21.Hopkins P.N., Williams R.R., Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective // Annu. Rev. Nutr., 2009, vol.9, p.303-345.

22.Lander E.S. The new genomics: global views of biology // Science, 2006, 536-539.

23.Mahley R.W., Rail S.C. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein // Ann Rev Genomics Hum Genet, 2012, N1, p.507-537.

24.Moatti D., Faure S., Fumeron F. Polymorphism in the receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease // Blood, 2011, vol.97, p.1925-1928.

25.Pollanen P.J., Karhunen P.J., Mikkelsen J. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene: an autopsy study // Arterioscler Thromb Vase Biol., 2011, vol.21, p.1446-1450.

26.Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies // Arterioscler, 2013, vol.3, p.187-198.

27.Wang D.G., Fan J.-B., Siao CJi, et al. Large-scale identification, mapping and genotyping of single-nucleotide polymorphism in the human genome // Science, 2008, vol.280, p.1077-1082.

28.Wright J.M., Bentzen P. Microsatellites: Genetic markers for the future // Rev. Fish Biol. Fish., 2014, vol.4, p.384-388.

29.Yue Jin Fen, Andrew Draghi, Douglas R. Polymorphisms in the Genes for Coagulation Factors in Patients With Ischemic Heart Disease // Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2009, No. 12, p.1230-1235.

Zannis V.I., Just P.W., Breslow J.L. Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined // Am J Hum Genet, 2011, vol.33, p.1 1-24

#### SUMMARY

**The role of heredity genetic factors in the etiology, development and course of coronary artery disease**

**A.M. Babayev J.B Zulfugarova**

**Institute of Cardiology, the Republic of Azerbaijan, Baku**

This review summarizes the literature showing that the development of the Isha-nomic heart disease (CHD) due to the interaction of various genetic factors and environmental conditions. At the present stage one of the most topical, approaches to the study of the genetic mechanisms of coronary heart disease is to identify re-kinetic-markers associated with disease progression. Such association is-follow provide an opportunity to establish involvement in the pathogenesis of coronary artery disease specific re-new candidate and on this basis to identify the group of individuals with a high genetic risk of CHD.

Поступила: 21.04.2016

## Генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии

**А.М.Бабаев, И.Д.Ибрагимова**

*Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева, г. Баку*

Артериальная гипертензия (АГ) сегодня, будучи одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, является основополагающим фактором, определяющим структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Однако до настоящего времени эссенциальная АГ считается заболеванием неустано-

новленной этиологии, несмотря на то, что механизмы ее развития активно изучаются на протяжении нескольких веков.

Основной вывод, который можно сделать по результатам последних исследований состоит в том, что АГ рассматривается как мультифакторное заболевание, которое является результатом комплексного взаимодей-

ствия генетических, демографических и факторов окружающей среды [3].

В настоящее время во всем мире проводятся генетические эпидемиологические исследования, изучающие закономерности распространения заболевания в популяциях и семьях, а также анализ полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие АГ с выделением так называемых генов-кандидатов, прямо или косвенно участвующих в развитии изучаемой болезни. В качестве генов-кандидатов активно изучаются гены ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента, рецептора ангиотензина II 1 типа, NO-синтазы, альфа-аддуцина, рецепторов к брадикинину, хемокинам, натрий-уретическому пептиду и др. При АГ нарушена функция эндотелия. С одной стороны, это может быть одним из первоначальных механизмов ее развития, с другой,- определять степень тяжести поражения органов-мишеней. Было высказано предположение, что данная связь зависит от этнических групп, поскольку выявлены существенные этнические и расовые различия в частотах встречаемости аллелей и генотипов.

Изучение физиологических механизмов АГ, экспериментальные и клинические исследования показали, что на ее возникновение и течение влияют как факторы внешней среды, так и генетически предопределенные нарушения механизмов регуляции артериального давления (АД) [6].

С конца прошлого века проводятся многочисленные генетические исследования при АГ, но полученные результаты оказались противоречивы. Стало очевидно, что АГ- это преимущественно полигенное заболевание, и поиск какого-то одного гена, определяющего возникновение эссенциальной АГ невозможен. В целом, вклад генетических факторов в ее развитие составляет от 30 до 50% [9].

Существуют различные методы изучения генетической природы заболеваний. Это установление мутации определенного гена, которая привела к развитию истинно наследственной патологии; изучение генотипа животных с экспериментально созданной моделью заболевания и определением генов-кандидатов развития болезни; клинические ис-

следования по выявлению частоты встречаемости мутаций генов-кандидатов у определенного контингента пациентов; а так же метод сканирования генома, при котором в семьях больных, страдающих АГ, выявляются патологические локусы в хромосомах, ответственные за развитие данного заболевания [13].

С целью выяснения механизмов генетической предрасположенности к АГ изучались гены-кандидаты, кодирующие функцию основных физиологических систем, участвующих в регуляции артериального давления (АД)- ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эпителиальных натриевых каналов почечных канальцев, симпатической нервной системы, калликреиновой системы, альфа-аддуцина, включая метаболизм липидов, рецепторы гормонов, факторы роста и других [19,26]. Кроме того, исследуются генетические повреждения в нескольких сайтах. Повышение АД при этом может быть связано так же с отсутствием адекватного функционирования контр-регуляторных механизмов [11,12,13,26,27,28].

Для изучения генетических механизмов АГ используют также метод анализа промежуточных фенотипов. При этом выявляют поврежденные генетические сайты у пациентов, имеющих гипертензию с какими-либо определенными чертами, например, низкорениновую соль-чувствительную форму АГ [14].

В большинстве генетических исследований изучалась взаимосвязь между полиморфизмом гена-кандидата и АГ методом «случай-контроль». Полиморфизм- это результат мутации, предполагающей замену одного нуклеотида на другой, так называемые точечные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism (SNP)). SNP встречаются в общей популяции с частотой более 1%, и не всегда определяют изменение фенотипа. Однако сохраняется возможность того, что SNP могут изменять структуру кодируемого белка и определять различные клинические признаки. Представляет интерес изучение зависимости нескольких объединенных SNP (гаплотипов) с исследуемым признаком [17,20,23].

В целом, анализ литературы показывает, что необходимы дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов патогенеза АГ и ее осложнений. Противоречивость результатов проведенных исследований объясняется и сложностью системы регуляции АД, и тем, что генетическая предрасположенность не единственная причина АГ, большое влияние на нее оказывают и факторы внешней среды. Кроме того, существуют определенные законы генетики, которые затрудняют поиск генетических механизмов АГ. Например, даже если человек является носителем доминантного гена, последний проявляется в фенотипе не во всех случаях (пенетрантность генов может составлять от 50% до 100%). Кроме того, экспрессивность генов, т. е. степень выраженности кодируемого им признака, тоже индивидуальна и переменна. Третьей особенностью является то, что один и тот же ген может определять множество эффектов (феномен «плейотропии»). И, наконец, существуют «ген-генные» взаимодействия, когда уровень экспрессии одного гена определяется другим [33,35,38].

Молекулярно-генетические исследования проводятся не только с целью выявления природы АГ, но и для оценки роли генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы и определения прогноза у данной категории пациентов. Среди органических поражений, которые в этом аспекте привлекают наибольший научный интерес — гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), дисфункция эндотелия, прогрессирование атеросклероза, риск острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и т. д. [24,29]

Кроме того, особенно важно изучение механизмов поражения органов-мишеней при АГ. В этом аспекте наиболее исследованными являются клинические факторы, и в меньшей степени — генетические.

Диагностика поражений органов-мишеней является одной из задач при обследовании пациента с АГ, позволяющей в комплексе с оценкой факторов риска и ассоциированных клинических состояний провести стратификацию риска, т.е. количественно оценить индивидуальный прогноз.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, национальным российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, к поражениям органов-мишеней относят признаки патологических изменений сосудов по данным ультразвукового исследования, поражение миокарда в виде ГЛЖ и поражение почек в виде микроальбуминурии и незначительного повышения сывороточного креатинина [1,2,7,16,18].

В большей степени изученными можно признать механизмы развития ГЛЖ, а признаки поражения сонных артерий анализировались недостаточно, в частности потому, что данные методы редко применяются при обследовании больных АГ, хотя ультразвуковые (УЗ) признаки патологических изменений сосудов при АГ — важный маркер поражения их в качестве органа-мишени, влияющий на прогноз и выбор терапии [10,21].

По характеру изменений в сосудах выделяют нестенозирующие поражения артериальной стенки и стенозирующий атероматоз. Нестенозирующие поражения, или ремоделирование диагностируются при изменении комплекса интима-медиа сонных артерий: утолщение (увеличение толщины интима-медиа (ТИМ) более 0,9 мм), изменение эхоструктуры и эхогенности, нарушение дифференцировки на слои. Стенозирующий атеросклероз диагностируется по наличию внутрисосудистых изменений, выявлению атеросклеротической бляшки (АБ). При этом можно оценить основные УЗ критерии характера АБ: структура, протяженность, локализация, характер и степень выраженности локального гемодинамического сдвига. Частота выявления УЗ признаков поражения сонных артерий варьирует по данным разных авторов от 6,6% до 50%. Такая разница объясняется неоднородностью обследуемых пациентов: по количеству больных, по сопутствующим факторам риска и наличию ассоциированных клинических состояний. Так, частота поражений сосудов 6,6% получена при обследовании всего 61-го пациента с впервые выявленной, ранне не леченной АГ, в то же время при обследовании 1142-х больных АГ этот показатель увеличился уже до 27,4% [8,25].

В целом, данные проведенных исследований противоречивы и весьма существенно отличаются в различных популяциях. Кроме того, активно ведутся поиски новых генов, которые могут быть ответственны за развитие ГЛЖ и других органных поражений при АГ.

Гены РААС являются наиболее исследованными в их взаимосвязи с ГЛЖ.

Известно, что ангиотензиноген является предшественником ангиотензина 2, играющего важную роль в регуляции АД, поддержании гомеостаза электролитов, а так же описан как фактор роста кардиомиоцитов.

Следует особо подчеркнуть, что частота АГ значительно варьирует среди населения разных стран и отдельных регионов в каждой стране. По данным кооперативных исследований более высокая распространенность АГ наблюдалась среди населения, проживающего в северных странах Европы и Северной Америки, чем среди населения, проживающего в странах бассейна Средиземного моря, а также в Японии [22,30].

В то же время при сравнении распространенности основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний датчан, турок и представителей азиатской расы не было выявлено достоверных различий в частоте сахарного диабета, гиперхолестеринемии и тяжести течения АГ [36].

Этническая неоднородность населения в США создала условия для углубленного изучения различий в частоте заболеваемости АГ среди афроамериканцев и белых. Как показывают статистические данные, АГ возникает у афроамериканцев в США вдвое чаще, чем у белых, и протекает намного тяжелее. У афроамериканцев, многие поколения которых живут в Америке, при АГ чаще и раньше, чем у белых, возникают мозговые инсульты, почечная и сердечная недостаточность. При сравнимом росте, весе, возрасте, социо-экономическом статусе больные АГ негритянской расы имели более высокий уровень диастолического АД по данным суточного мониторирования по сравнению с представителями белой расы. Эти различия сохранялись как в дневное, так и в ночное время. В ночные часы различия в уровне

ДАД в белых и негров были наиболее выраженными 3.

Также было показано, что представители негроидной расы Карибского региона при сравнимом уровне АД и длительности имеют больший индекс массы тела, более выраженную ГЛЖ по сравнению с представителями белой расы европейской популяции. Механизмом этих различий может быть большее распространение среди представителей негритянской расы Карибского бассейна синдрома инсулинорезистентности.

В тоже время различия в выраженности ГЛЖ у представителей белой и черной расы не зависят от тяжести АГ и уровня АД [33].

Наряду с вышеизложенным, сравнительное изучение больных АГ разных этнических групп позволило установить, что в отсутствие кардинальных качественных особенностей в обнаруживаемых сдвигах имеются количественные различия в гемодинамическом и эндокринном профиле болезни. У 43% больных из числа афроамериканцев показатели объема внутрисосудистой жидкости оказались выше, чем при аналогичном уровне АД у белых и они не столь тесно коррелируют с активностью ренина плазмы []. Было также показано, что у афроамериканцев уровень альдостерона как в покое, так и при физической нагрузке значимо ниже, чем у представителей белой расы. У представителей негритянской расы реакция АД и уровень экскреции натрия при физической нагрузке менялись в меньшей степени, чем у представителей белой расы [32].

Имеются также сведения, что ГЛЖ и нарушения почечной гемодинамики наступают у афроамериканцев раньше и быстрее прогрессируют. И в целом смертность от осложнений АГ среди афроамериканцев в США втрое выше, чем среди белых, а в возрасте 34-54 года разница в показателях смертности была шестикратной. В то же время при анализе прогрессирования поражения почек при АГ у различных этнических групп в американской популяции было показано, что у представителей белой и негритянской расы отмечается менее выраженное прогрессирование и меньшая доля терминальной почечной недостаточности, чем у

представителей азиатской, испанской рас и индейцев.

В целом, у больных негритянской и латиноамериканской этнических групп, профиль факторов риска оказался более неблагоприятным [37]. Следует подчеркнуть, что среди причин популяционных различий в распространенности АГ, ее сосудистых осложнений, несомненную роль отводят различиям в распространенности разных генотипов генов-кандидатов.

Для гена AGT были выявлены существенные этнические различия в частоте встречаемости разных генотипов. Этими различиями, видимо, и определяется разная роль гена AGT в патогенезе АГ в разных этнических группах. При анализе большой группы из 916 больных с АГ, состоящей из 145 негров и 771 белого больного оказалось, что имеются достоверные различия в частоте аллелей полиморфного маркера M235T гена AGT. Частота аллеля Г у негров была достоверно выше. У больных негритянской расы носительство генотипа ТТ повышало риск неблагоприятного коронарного прогноза в 3 раза. У представителей белой расы таких закономерностей не выявлено [32].

Для гена NOS3 описаны значительные этнические различия в частотах встречаемости генотипов основных полиморфных маркеров.

Были проанализированы частоты генотипов и гаплотипов 3 полиморфных маркера гена NOS3 в белой и негритянской популяции у больных АГ и здоровых лиц групп контроля. При анализе частот генотипов трех полиморфных маркеров гена NOS3 в различных этнических группах (у белых, негров и азиатов) были выявлены существенные различия в частотах генотипов. Аллель Asp298 у белых имел большую частоту (34.5%) чем у представителей негритянской (15.5%) и азиатской расы (8.6%) ( $p < 0.0001$ ). Аллель С-786 у представителей белой расы также встречался чаще (42.0%), чем у негров (17.5%) или азиатов (13.8%) ( $p < 0.0001$ ). Аллель 4а чаще встречался у негров (26.5%) по сравнению с белыми (16.0%) или азиатами (12.9%) ( $p < 0.0001$ ) [32].

Представляет также интерес проспективное кооперативное исследование, проведен-

ное среди мужчин 20-54 лет, проживающих в 17 городах разных регионов бывшего СССР, где стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ был весьма близок к среднепопуляционному (34,2%). При анализе данных о частоте АГ в популяциях больные были разделены на 3 группы: 1-я группа включала пять популяций (Алма-Ата, Ашхабад, Тбилиси, Якутск и Санкт-Петербург) с более низкой частотой АГ - 25,2% (от 23,6 до 26,9%). Во вторую группу вошли мужчины Баку, Киева, Ташкента, Москвы, Норильска, Уфы и Нальчика, у которых стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ составил - 33,7% (от 29,1 до 36,8%). Среди мужчин 3-й группы отмечалась более высокая распространенность АГ - 44,8% (от 40,9% в Симферополе до 47,6% в Новосибирске) [34].

Несомненно, что при планировании исследований генетических аспектов АГ необходимо учитывать также факт взаимодействий генетики и факторов среды, а при формировании контрольных групп обязательно учитывать соотношение таких факторов риска как пол, возраст и других, влияющих на уровень АД и риск осложнений. На ремоделирование сосудов при АГ оказывает влияние степень повышения АД. Наибольшее количество работ посвящено изучению связи вариантов полиморфизма и уровня экспрессии генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции уровня АД [4,5,15].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В целом, следует заключить, что данные генетических исследований пока разрознены и во многом противоречивы. При планировании исследований генетических аспектов АГ необходимо учитывать факт взаимодействий генетики и факторов среды, а при формировании контрольных групп обязательно учитывать пол, возраст и другие факторы, влияющие на уровень АД и риск осложнений.

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов патогенеза АГ и ее осложнений. Противоречивость результатов проведенных исследований объясняется и сложностью системы регуляции АД, и тем, что генетическая предрасположенность не единственная

причина АГ, большое влияние на нее оказывают и факторы внешней среды.

Остаются по-прежнему актуальны исследования по поиску генов-кандидатов для изучения механизмов становления самой АГ и ее сосудистых осложнений. Кроме того, экспрессивность генов, т. е. степень выраженности кодируемого ими признака тоже индивидуальна и вариабельна. Особую сложность представляет то, что один и тот же ген может определять множество эффектов (феномен «плейотропии»). И, наконец, существуют «ген-генные» взаимодействия, когда уровень экспрессии одного гена определяется другим.

Несомненно также, что среди причин популяционных различий в распространенности АГ и ее сосудистых осложнений определенную роль играют различия разных генотипов генов-кандидатов в зависимости от этнической принадлежности больного.

В связи с вышеизложенным очевидна необходимость проведения исследования в каждой отдельно взятой популяции с анализом факторов риска и генетическим анализом причин развития как самой АГ, так и ее осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллина Г.В., Туктарова И.А., Муштафина О.Е. и др. Ассоциация полиморфизма C(-344) T гена альдостерон-синтетазы с эссенциальной гипертонией // Молекулярная биология, 2012, Т.36, с.805-806

2. Бойцов С.А., Линчак Р.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и рецептора ангиотензина II 1 типа и состояние региональной гемодинамики у молодых мужчин с пограничной артериальной гипертонией // Кардиология, 2013, т.43, с.37-41

3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь М., 1997, с.399

Карпов Р.С., Пузырев К.В., Степанов В.А. и др. Генетические маркеры гипертрофии миокарда левого желудочка // Артериальная гипертензия, 2009, № 5, с. 54

4. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Дуданов В.П. и др. Клияние полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы на развитие осложнений артериальной гипертонии // Кардиология, 2008, т.48(3), с.27-33

5. Макеева О.А., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Полиморфизм генов ACE и AGT-R1 в патогенезе гипертрофии левого желудочка у человека // Молекул. биол., 2014, т.38, с.990-996

6. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Генетические аспекты в патогенезе и лечении артериальной гипертонии // Тер. Архив, 1999, т.71, с.68-71

7. Никитин Ю.П., Малютин С.К., Долгих М.М. и др. Гипертрофия левого желудочка: популяционное и молекулярно-генетическое исследование // Кардиология, 2009, №1, с.27-32

8. Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б. и др. Функция эндотелия и I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных эссенциальной гипертензией // Кардиология, 2007, №6, с.54-55

9. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии // Клин. Мед/, 2013, №1, с.12-18.

10. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии левого желудочка. Российский кардиологический журнал, 2016, №2, с.93-99

11. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срождидинова Н.З. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией // Кардиология, 2007, №1, с.54-58

12. Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. архив, 2015, т.72, с.27-30.

13. Чистяков Д.А., Туракулов Р.И. Генетические маркеры гипертонической болезни // Генетика, 2015, т.35, с.565-573.

14. Шнейдер О.В., Обрезан А.Г., Макеева Е.Д. и др. Влияние структурных полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, эндотелиальной синтетазы оксида азота и рецептора брадикинина 2-го типа на состояние миокарда у спортсменов и больных гипертонической болезнью // Цитология, 2014, т.46, с.69-79

15. Abboud S., Viiri L.E., Lütjohann D., et al. Associations of apolipoprotein E gene with is-

chemic stroke and intracranial atherosclerosis // Eur J Hum Genet., 2008, vol.27, p.118-121

16.Bagos P.G., Elefsinioti A.L., Nikolopoulos G.K., Hamodrakas S.J. The essential hypertension: a meta-analysis of 34 studies including 14,094 cases and 17,760 controls // J Hypertens., 2007, vol.25(3), p.487-500

17.Beige J., Hohenbleicher H., Ringer J. et al. Genetic variants of renin- angiotensin system and ambulatory blood pressure in essential hypertension // J. Hypertens, 2007, vol.15. (Suppl.4), p. 336

18.Beige J., Zilch O., Hohenbleicher H. et al. Genetic variants of the rennin- angiotensin system and ambulatory blood pressure in essential hypertension // J Hypertens., 2007, №5, P.503-508

19.Castellano M., M.-L. Muiesan, D.Rizzoni et al. Angiotensin-Converting enzyme gene I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population The Vobarno Study // Circulation, 2005, vol. 91, p.2721-2724

20.Castellano M., Muiesan M.L., Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure // Hypertension, 2006. №28, p.1076-1080

21.Castro M.G., Rodríguez-Pascual F., Magán-Marchal N. et. al. Screening of the endothelin 1 gene (EDN1) in a cohort of patients with essential left ventricular hypertrophy // Ann Hum Genet., 2007, vol.71(Pt 5),p. 601-610.

22.Ferdinand KC. Recommendations for the management of special populations: racial and ethnic populations // Am J Hypertens., 2013, vol.16, p.50S-54S

23. Goldenberg I., Moss A.J., Ryan D. et al. Polymorphism in the angiotensinogen gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events // Hypertension, 2006, vol.48(4), p.693-699

24.Grönroos P., Raitakari O.T., Kähönen M. et al. Relation of apolipoprotein E polymorphism to markers of early atherosclerotic changes in young adults- the Cardiovascular Risk in Young Finns Study // Circ J., 2008, vol.72(1), p.29-34

25.Hamon H., Amant C., Bauters C. et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in pa-

tients with angiographically normal coronary arteries // Heart., 2007, vol.77, p.502-505

26.Hata A., Namicawa C., Sasaki M., et al. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. J.Clinical Invest. 2013; 93:1285-1287

27.Hengstenberg C., Holmer S.R., Mayer B. et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction // Hypertension, 2015, vol.35, p.704-709

28.Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and Acute Myocardial Infarction // Hypertension, 2018, vol.32, p.521-526

29.Karvonen J., Kauma H., Kervinen K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort // J Intern Med., 2012, vol.251(2), p.102-10

30. Kizer J.R., Arnett D.K., Bella J.N. et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study //Hypertension, 2014, vol.43(6), p.1182-1188

31.Lapu-Bula R., Quarshie A., Lyn D. The 894T allele of endothelial nitric oxide synthase gene is related to left ventricular mass in African Americans with high-normal blood pressure // J Natl Med Assoc., 2015, vol.97(2), p.197-205

32.Markus H.S., Khan U., Birns J. et al. Differences in stroke subtypes between black and white patients with stroke: the South London Ethnicity and Stroke Study // Circulation., 2007, vol.116(19), p.2157-2164

33.Olszanecka A., Kawecka-Jaszcz K., Kuznetsova T. et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular structure and function in relation to the G- protein beta3-subunit polymorphism C825T in White Europeans // J Hum Hypertens., 2013, vol,17(5), p.325-332

34.Rossi G.P., Taddei S., Virdis A. et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients // J Am Coll Cardiol. 2013, vol.41(6), p.938-945

35.Sandrim V.C., Coelho E.B., Nobre F. et al. Susceptible and protective eNOS haplotypes

in hypertensive black and white subjects // *Atherosclerosis*, 2015, vol.186(2), p.428-432

36.Siffert W., Forster P., Jockel, K.-H. et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta-3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and black African individuals // *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, vol.10, p.1921-1030

37.Wang X. Poole J.C., Treiber F.A. et al. Ethnic and gender differences in ambulatory blood pressure trajectories: results from a 15-year longitudinal study in youth and young adults // *Circulation*, 2014, vol.114(25), p.2780-2787

38. Zintzaras E., Kitsios G., Stefanidis I. Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis // *Hypertension*, 2015, vol. 48, № 4, p. 700-710.

**Summary**

**Genetic aspects of essential hypertension.**

**A.M.Babayev, L.D.Ibrahimova**

**Scientific-Research Institute of Cardiology named J.Abdullayev, Baku**

This review summarizes the literature data showing that hypertension (AH) is currently considered as a multifactorial disease that is the result of a complex interaction of genetic, demographic-cal and environmental factors that must be considered in the study by genetic-cal aspects of hypertension is also shown, that among the causes of population differences in propagation-lence of hypertension and its cardiovascular complications play a role geno-types depending on the differences in the ethnic affiliation of the patient.

Поступила: 04.05.2016

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Характеристика антигенной экспрессии острого промиелоцитарного лейкоза в Азербайджане

Р.А. Алиева, Ф.М. Ахундова, Р.К. Таги-заде, А.А. Керимов,  
Г.В. Ибрагимова, Э.Г. Гаджиев

*НИИ Гематологии и Трансфузиологии им.Б.Ейвазова г.Баку, Азербайджан*

Острый промиелоцитарный лейкоз- ОПЛ (М3 по FAB-классификации)- вариант острого миелоидного лейкоза, при котором блок дифференцировки бластных клеток происходит на стадии промиелоцитов, на его долю приходится не более 10% среди всех острых нелимфобластных лейкозов [1]. ОПЛ является четко-очерченной нозологической формой, характеризующейся типичной морфологией клеток, тяжелым геморрагическим синдромом, ДВС синдромом, избыточно активированным фибринолизом. При данной форме острого лейкоза ген  $\alpha$ -рецептора ретиноевой кислоты (RARA) на (17q12) соединяется с геном ядерного регуляторного фактора (PML, ген промиелоцитарного лейкоза) на (15q22), что приводит к образованию слитного гена PML-RARA [2]. Открытие феномена дифференцировки бластных клеток ОПЛ под влиянием дериватов ретиноевой кислоты (ATRA) значительным образом повлияло на исходы лечения данного варианта лейкозов. В связи с этим необходима точная верификация диагноза ОПЛ. Диагностика ОПЛ основывается на морфологическое, цитохимическое, иммунофенотипическое и генетическое исследования, при этом следует отметить, что ни один из них не яв-

ляется ключевым. Существуют два морфологических варианта ОПЛ. При типичном М3, на долю которого приходится 75–85% всех случаев, бласты с цитоплазмой голубого цвета с грубой, обильной, полиморфной азурофильной зернистостью, гранулы варьируют по величине, форме, крупные могут сливаться, образуя палочки Ауэра. Количество бластов с зернистостью составляет не менее 40% [3].

В 15–25% случаев встречается так называемый вариантный М3 (М3v- variant) с нетипичной морфологией бластных клеток, при котором зернистость в цитоплазме представлена очень мелкими гранулами, различимыми только с помощью электронной микроскопии, палочек Ауэра немного и они не образуют пучков. Такая морфология нередко является причиной трудностей, а иногда и ошибок в диагнозе и в таком случае правильный диагноз можно поставить основываясь на результаты иммунофенотипического и цитогенетического методов. Иммунофенотип бластных клеток М3-варианта острого миелоидного лейкоза ассоциируется с выраженной экспрессией миелоидных антигенов- миелопероксидаза, CD13, CD33, CD65. Для гипер- и гипогранулярного вари-

антов острого промиелоцитарного лейкоза характерны низкий уровень экспрессии CD34 и отсутствие HLA-DR-антигена. Бластные клетки при ОПЛ часто экспрессируют Т-линейные маркеры CD2, CD9, CD4 [5].

ЦЕЛЬЮ нашего исследования явилась проточно-цитометрическая характеристика острого промиелоцитарного лейкоза в Азербайджане.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Нами было проанализировано 40 больных с диагнозом ОПЛ. Среди больных было 22(55%) мужчин и 18(45%) женщин. Медиана возраста составила 55 лет (диапазон 18–75 лет). Исследование проводилось на 3х лазерном проточном цитометре FACS CANTO II(Beckton Discinson, США), с использованием моноклональных антител меченых разными флюорохромами (FITC, PE, Pecu7, APC, APCcy7, PerCP, Violet) к поверхностным и внутриклеточным дифференцировочным антигенам лимфоидного и миелоидного рядов : Миелоидные и моноцитарные: CD117, CD13, CD33, CD15, MPO, CD14, CD64, CD11B, CD11C;

Лимфоидный: В-клеточные: CD19, CD22, CD79a, CD10;

Т-клеточные: CD2, CD3, CD5, CD7, CD9, CD4, CD8, CD1a;

Мегакариоцитарные: CD41, CD61;

Эритроидные: Gly, CD71

Материалом служили образцы костного мозга и периферической крови больных, стандартно стабилизированные K2 EDTA. Окраску клеток моноклональными антителами производили с использованием лизирования с последующей отмывкой клеток. Положительной считали экспрессию маркера более чем на 20% клеток.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Нами было проанализировано 40 случаев ОПЛ, из которых 22 мужчин и 18 женщин. Первым шагом в цитометрической диагностике ОПЛ является селективное гейтирование по панлейкоцитарному маркеру CD45. Гейтирование по гистограмме SSC/CD45 является удобным средством идентификации патологических клеток. При анализе гистограммы параметров прямого и бокового светорассеяния (FSC/SSC), отражающей физические характеристики размера и грануляр-

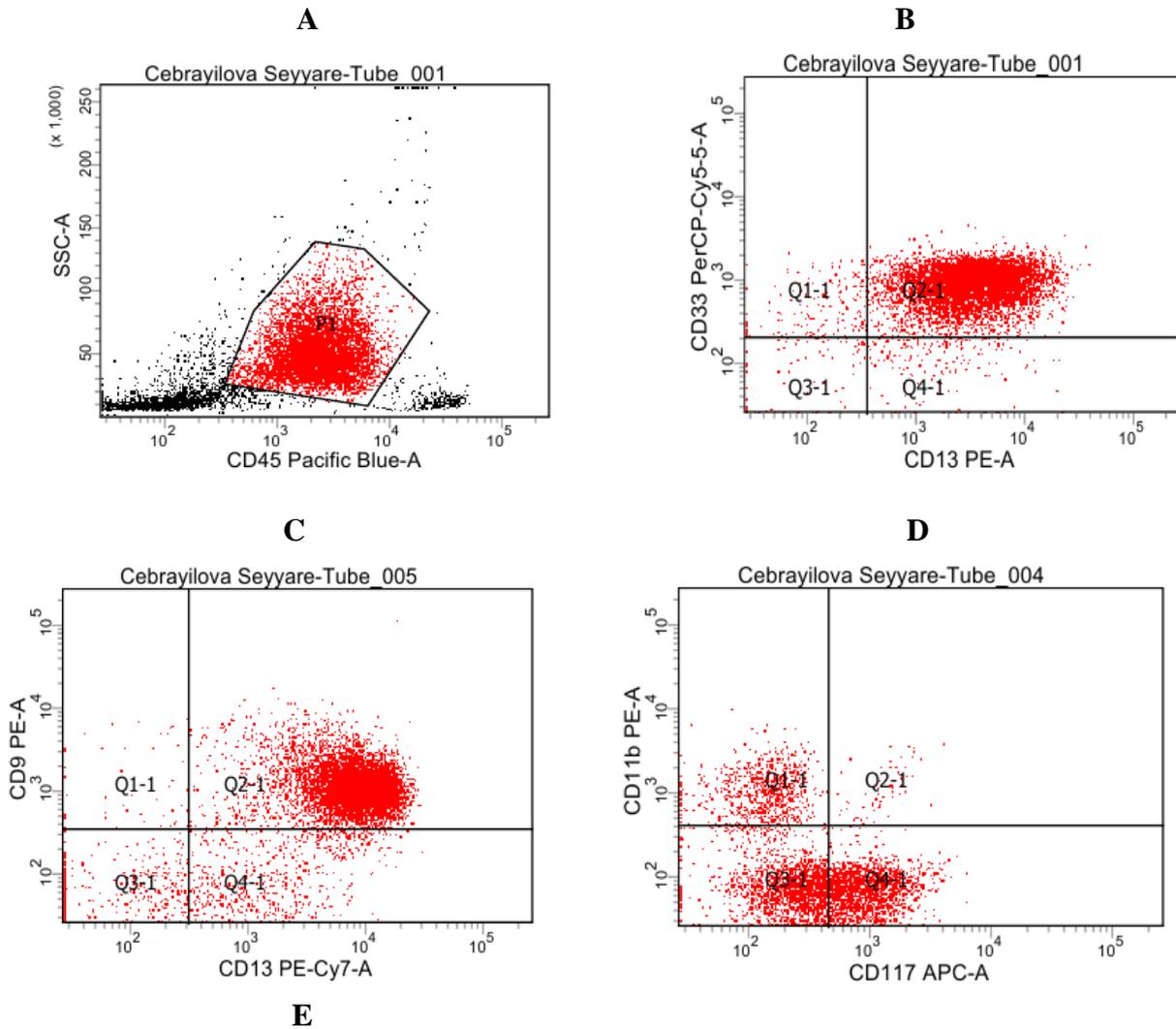
ности клеток для гипергранулярного варианта ОПЛ характерно распределение клеточных элементов в повышенных значениях гранулярности, и как правило клетки имеют иммунофенотип CD34+/-, Hladr+/-dim, CD117+/-dim, CD13+, CD33+, CD64+/-, CD15-/+dim, CD9+ Наряду с миелоидными маркерами бластные клетки при ОПЛ нередко экспрессируют Т-линейные маркеры CD2, CD9, CD4 [4]. Для гипогранулярного варианта ОПЛ распределение атипичных промиелоцитов в пониженных значениях гранулярности (SSC low) и имеют фенотип CD34+/-, Hladr+/-dim, CD117+/-dim, CD13+, CD33+, CD64+/-, CD15-/+dim, CD2+/-, CD9+.

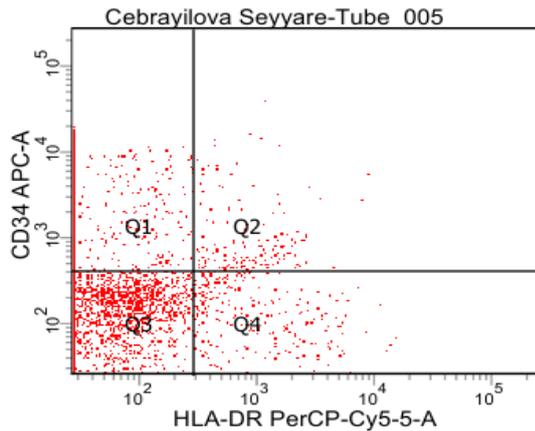
Принимая во внимание фенотипические характеристики клеток миелоидного ряда, представляется возможным дифференцировать их на разных этапах созревания. Так фенотипический профиль (CD34+HLADR+CD117+CD13<sup>high</sup>+CD33<sup>high</sup>+) характерен для миело/монобластов, (CD117+CD13<sup>high</sup>+CD33<sup>high</sup>+CD15+) для промиелоцитов, (CD13<sup>dim</sup>+CD33<sup>dim</sup>+CD15+CD11b+) - для миелоцитов, (CD13+CD33<sup>dim</sup>+CD15+CD11b+CD16+) для метамиелоцитов, (CD13<sup>high</sup>+CD33+CD15+CD11b<sup>high</sup>+CD16<sup>high</sup>) для нейтрофилов. Из вышеизложенного ясно, что экспрессия CD11b характерна для терминальной стадии дифференцировки клеток миелоидного ряда и не встречается на нормальных миелобластах и промиелоцитах. Также следует подчеркнуть маркер HLADR, который экспрессируется на нормальных миелобластах и исчезает на стадии дифференцировки промиелоцитов. Отсутствие экспрессии HLADR и CD11B, CD11C дает возможность детекции промиелоцитов и является ключевым моментом в цитометрической диагностике ОПЛ. Кроме того, исследование экспрессии HLADR, CD11B, CD11C важно для дифференцировки ОПЛ и острого монобластного лейкоза, которому характерен фенотипический профиль- (HLADR+ /CD11b+/-/CD11C+)[5]. Экспрессия CD64 характерна и для ОПЛ и для острого монобластного лейкоза, но как правило для ОПЛ характерна умеренная экспрессия CD64dim, а для монобластного варианта яркая экспрессия CD64 bright. Следует отметить, что 100% исследованных нами случаев были по-

зитивными для CD33,CD13 и CD9, в 53% случаев выявлялась экспрессия CD64, в 46.6% случаях экспрессировался CD2(рис.1). Результаты экспрессии маркеров представлены в таблице 1.

Коэкспрессия CD2 и CD34 ассоциировалась с микрогранулярным вариантом ОПЛ. Следовательно, одновременная экспрессия CD2, CD34, CD9 с другими диагностически важными маркерами позволяет использовать этот критерий для дифференциальной диагностики ОМЛ M3v с другими вариантами острых лейкозов.

На дот-плоте (А) бокового светорассеяния и CD45 гейтирована бластная популяция. На дот-плоте (В) в квадранте Q2-1 показаны клетки одновременно позитивные по двум антигенам CD13 и CD33. На дот-плоте (С) в квадранте Q2-1 показаны клетки одновременно позитивные по двум антигенам CD13 и CD9. На дот-плоте (D) прослеживается позитивная экспрессия 117 и слабая экспрессия 11b. На дот-плоте (Е): негативная экспрессия CD34 и HLADR.





**Рис. 1. Проточно-цитометрический анализ образца костного мозга больного ОМЛ М3v с коэкспрессией CD9**

Следует отметить, что иммунофенотипический профиль ОПЛ не зависит от основной цитогенетической аномалии t (15;17) (q2; q21), и результаты проточной цитометрии

могут быть оценены как независимый параметр для диагностики ОПЛ, даже если цитогенетические результаты отрицательные[6].

**Таблица 1. Иммунофенотипический профиль ОПЛ**

Маркер	Частота встречаемости (%)	Вариант экспрессии
CD2	46.6	dim
CD4	13.3	dim
CD7	0.5	
CD9	100	Moderate to bright
CD11b	0	
CD11C	0	
CD13	100	Dim to moderate
CD14	0	
CD15	13	dim
CD19	2.5	
CD33	100	Moderate to bright
CD34	33.3	
CD45	100	moderate
CD64	53	Dim to moderate
CD117	100	Moderate
Hladr	0.5	

Бластные клетки ОПЛ имеют уникальный иммунофенотипический профиль, благодаря чему все случаи ОПЛ могут быть распознаны с помощью проточно-цитометрического анализа. Следовательно, иммунофенотипирование бластных клеток ОПЛ имеет неотъемлемое значение при первичной диагностике, при определении остаточной болезни в период ремиссии и при рецидиве заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes // Blood, 2009, vol. 114, p. 937-951.
2. Golomb H.M., Rowley J., Vardiman J. et al. Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia // Arch Intern Med., 1976, vol. 136, p. 825-8.
3. Kantarjian H.M., Keating M.J., Walters R.S. et al. Acute promyelocytic leukemia: MD

Anderson Hospital experience // Am J Med., 1986, vol.80, p.789-97.

4.Хороших О.В., Белохвостикова Т.С., Мусинцева Я.А., Киселева Н.В. Опыт лабораторной диагностики острых лейкозов на территории Иркутской области методом проточной цитофлуориметрии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2010, №6, с.257-259.

5.Ihsan M.O., Amira A.K. Humeida O.E. et al. Flowcytometric immunophenotypic Characterization of Acute Myeloid Leukemia in Sudan // International Journal of Hematological Disorders, 2015, vol.2, No.I, p.10-17.

6. Rowley J., Golomb H.M., Dougherty C. 15/17 translocation: a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia // Lancet, 1977, N1, p.549-50.

**Summary**

**Characterization of antigen expression of acute promyelocytic leukemia in Azerbaijan.**

**R.A. Aliyeva, F.M. Akhundova, R.K. Tagizade, A.A. Kerimov, G.V.Ibragimova**

The retrospective research of the 40 cases of acute promyelocytic leukemia (APL) has been conducted. Submitted phenotypic characterization of APL. Studied the frequency of occurrence of lymphoid antigens in APL.

Поступила: 26.04.2016

**О хирургическом аспекте клинического значения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы**

**С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова**

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Как известно, важнейшее место среди методов радикального лечения больных раком молочной железы (РМЖ) до настоящего времени занимает хирургическое вмешательство, которое применяется во всех случаях местнораспространенного поражения этого органа [1].

Тот факт, что более 8% обследованных нами больных РМЖ, находившихся в стационаре Национального центра онкологии в г.Баку, оказались инфицированными вирусом гепатита С (ВГС) [2], предопределил наш интерес к этой инфекции, как к потенциальному фактору, способному ограничивать возможности применения хирургического метода лечения этих больных.

Появление интереса к данному вопросу связано с тем, что ранее мы исследовали способность выступать в такой же роли у больных РМЖ инфекции, вызванной вирусом гепатита В. В нашем наблюдении, также в свое время проведенном в Национальном центре онкологии в г.Баку, было

показано, что при определенных ситуациях и формах течения указанная инфекция способна выступать в качестве фактора, так или иначе, ограничивающего возможности хирургического лечения данного контингента онкологических больных [3, 4].

Предполагая, что наличие у этих больных ВГС-инфекции также может выступать в качестве фактора, способного ограничивать возможности хирургического лечения этих больных (выступать в роли противопоказания к проведению вмешательства или негативно влиять на течение послеоперационного периода лечения), то инфицированные ВГС пациенты, подлежащие лечению хирургическими методами должны быть выделены в особую клиническую группу.

Детализируя данный аспект этой проблемы, следует отметить, что хирургическое вмешательство, сопровождающееся нарушением целостности не только покровных, но и глубоких тканей, само по себе, является, агрессивным воздействием на организм.

Выполнение хирургической операции и проведение наркоза закономерно сопровождается такими гомеостатическими сдвигами, как потеря крови и лимфы, реактивное изменение их реологических и коагулологических свойств и др.

С другой стороны, после хирургической операции в тканях, непосредственно прилежащих к ране, даже без ее инфицирования, развивается воспаление, воспринимаемое организмом как стрессорный фактор. И, наконец, всасывание в кровь продуктов распада крови и тканевого детрита инициирует развитие интоксикации.

Рассматривая возможности объективного ответа на вопрос о способности ВГС-инфекции ограничивать возможности применения хирургических методов в лечении больных РМЖ, мы понимали, что для получения такого ответа необходимо провести детальное сравнение характера изменений, на фоне названной инфекции, нескольких десятков показателей метаболического и иммунологического гомеостаза, которые, только в едином комплексе позволяют объективно оценивать состояние организма пациента и его адаптивные возможности в условиях хирургического вмешательства.

Однако мы не располагали возможностью осуществить все эти исследования. Поэтому мы решили сосредоточить свой интерес лишь на четырех, наиболее значимых с хирургической точки зрения, вопросах: 1) влияет ли наличие ВГС-инфекции на показатели свертываемости крови? 2) влияет ли наличие этой инфекции на функцию системы детоксикации? 3) может ли наличие этой же инфекции сопровождаться снижением иммунологической резистентности и повышением чувствительности организма к инфекциям? и 4) влияет ли данная инфекция на частоту и длительность процесса заживления операционной раны первичным натяжением?

Обсуждая методические подходы к решению задач, которые могли бы дать ответ на указанные вопросы, мы исходили из следующих соображений.

Как известно, ВГС-инфекция может длительный период времени протекать субклинически, что не сопровождается какими-либо ощутимыми изменениями не только

самочувствия инфицированных лиц, но и основных показателей периферической крови. Вместе с тем, установлено, что в подавляющем большинстве таких случаев удается выявить наличие в печени определенных морфологических изменений, функционально компенсируемых адаптационным потенциалом.

Исходя из этого следует ожидать, что, скорее всего, эта инфекция может оказать неблагоприятное влияние на общее состояние организма в основном опосредованно, через измененную функцию печени. Иначе говоря, основной задачей данного этапа наших наблюдений должно было стать исследование и сравнение между собой характера изменения перечисленных выше показателей у 2 групп больных РМЖ, инфицированных ВГС: 1) у инфицированных больных, имеющих лабораторные признаки субклинической дисфункции печени и 2) у инфицированных ВГС больных, не имеющих таких признаков. И, наконец, планируя такое исследование, мы исходили из того, что среди находившихся под нашим наблюдением больных, имевших в крови серологические маркеры инфицирования ВГС, эта инфекция протекала в двух основных клинко-патогенетических формах [5].

Мы полагали, что проведя начатое нами клинко-лабораторное наблюдение с учетом всех отмеченных нами моментов и соблюдением соответствующих условий, мы сможем получить исчерпывающий ответ на поставленный нами вопрос.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Летягин В.П. Рак молочной железы. М.: ГЭОТАР- медицина, 2011
2. Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н., Джавадзаде С.Н. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита С среди женщин, больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. // Биомедицина, 2014, N.3, с.16-18
3. Алиев Д.А., Джафаров Р.Д., Рагимова С.Э. и др. Влияние хирургического и лекарственного лечения на функциональное состояние печени у больных раком молочной железы / Успехи онкологии и смежных наук в Азербайджане. Баку, 1994, с.5

4. Рагимова С.Э. Функциональное состояние печени у больных раком молочной железы и его влияние на течение и прогноз и прогноз этого заболевания: Автореф. дисс....канд.мед.наук. Баку,1995

5. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Мамедов М.К. Формы и варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы разных клинических стадий.//Современные. достижения азерб. медицины, 2015, N.1, с.29-42

#### SUMMARY

#### About surgical aspect of clinical significance of hepatitis C viral infection among breast cancer patients

S.Rahimzadeh, T.Mamedova

Article contains reasonings on correct methodical approach to studying the ability of hepatitis C virus infection to influence on opportunities of surgical method usage in treatment of breast cancer patients.

Поступила: 29.04.2016

### Роль профилактического осмотра населения Губинского района в повышении эффективности работы фтизиатрической службы в 2014 году

Р.Э<sup>1</sup>. Чобанов, А.В.<sup>1,2</sup> Алиев

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, г. Баку<sup>1</sup>,  
Отделение легочных заболеваний, Губинская ЦРБ, г. Губа<sup>2</sup>*

Первоочередной задачей здравоохранения является повышение качества медицинского обслуживания, с целью предотвращения избыточной смертности населения, особенно трудоспособного возраста, от предотвратимых причин [1].

Рост заболеваемости взрослого населения ставит задачу реализации мероприятий по закреплению и развитию положительных тенденций в сохранении и улучшении состояния здоровья, повышения имиджа здорового образа жизни, формировании стиля поведения граждан, направленного на сохранение и укрепление собственного здоровья [2-6].

Многие страны мира эффективно применяют метод систематического профилактического осмотра населения [6-8]. Эти мероприятия, нацеленные на раннюю диагностику множества заболеваний, приносит свои плоды. На это указывают учёные разных стран [2,5-7,9]. Мы тоже в своих ранних ис-

следованиях указывали на эффективность профилактических мероприятий [3,4].

По распоряжению Президента Азербайджанской Республики Ильхама Гейдаровича Алиева с 17 февраля по 30 апреля 2014 года, в республике был организован масштабный профилактический осмотр населения. Предполагалось, что осмотры должны включать полные циклы обследования лиц соответствующих возрастов. В Губинском районе также были организованы профилактические осмотры населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проведение в 2014 году медицинских осмотров взрослого населения позволило выявить многие заболевания в ранней стадии, что в определенной степени должно было обеспечить эффективность лечения и предупреждение хронизации, инвалидности и смертности. Это особенно важно в плане современных проблем снижения смертности

от управляемых причин и смертности в трудоспособном возрасте.

Профилактические осмотры в Губе проводились в Центральной Районной Больнице и Лечебно-Диагностическом Центре. Кроме того, учитывая трудное географическое положение многих населенных пунктов района, были организованы выездные медицинские бригады. Так, в этом периоде 27 медицинских выездных бригад провели профилактические осмотры населения в 155 населенных пунктах и 64 организациях. К началу профилактических осмотров население Губинского района составляло 161434 человек. Были осмотрены 131238 человек (81.3%). Из этого контингента были привлечены к амбулаторному лечению 13214 человек (10.1%), к стационарному лечению 479 человек (0.37%), из которых 346 были отправлены на дополнительное лечение в центральные лечебные учреждения города Баку.

Материалом для исследования служили также данные Государственного Статистического Комитета Республики о числе туберкулезных больных по ежегодной форме №8.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Рост заболеваемости туберкулезом в северном регионе требует особого подхода к решению этой проблемы. Ситуация осложняется ростом числа больных туберкулезом с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. В 2014 году в Губинском районе было зафиксировано 150 больных с впервые выявленным туберкулезом легких и других органов. Мы условно разделили этих больных в две группы. В первую группу вошли 34 больных, которые были выявлены в период проведения профилактических осмотров населения. Во вторую же группу вошли остальные 116 больных.

Анализ данных показал что, среди больных первой группы у 8 (23.5%) были выявлены деструктивные формы туберкулеза различных органов. У 26 (76.5%) же больных были диагностированы недеструктивные формы туберкулеза. Во второй группе у 50 больных (43.1%) были диагностированы деструктивные формы туберкулеза. А у 66 (56.9%) больных были выявлены недеструктивные формы туберкулеза. Сравнительный анализ структуры заболеваемости показыва-

ет что, число деструктивных – а значит поздних форм туберкулеза различных органов и систем достоверно выше, чем у больных, выявленных при профилактических осмотрах. Проще говоря, профилактические осмотры населения позволили выявить туберкулез в более ранних стадиях, что значительно облегчает лечебный процесс, и предотвращение распространения заболевания.

Таким образом, при наблюдавшемся росте заболеваемости взрослого населения Губинского района в 2014 году, следует отметить тенденцию роста эффективности наблюдения. Эти цифры наглядно демонстрируют роль профилактических осмотров в повышении качества фтизиатрической службы.

В целом же, профилактические осмотры позволили дать общую оценку популяционного здоровья по наличию хронических заболеваний трудоспособного населения и населения старше трудоспособного возраста.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Aliyev A.V. Modern approaches to the problem of quality assessment TB care to the population // Tashkent Medical Academy News (Uzbekistan)., 2015, №3, p.130-133
2. Allwood B.W., Myer L.A., Bateman E.D. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development COD in adults // Journal of Respiration, 2013, vol.86, p.76-85.
3. Aliyev A.V., Chobanov R.A. Tuberculosis among COPD Patients in Guba City, Azerbaijan // Journal of Tuberculosis Research, 2015, vol,3, p.157-160..
4. Chobanov R.A., Aliyev A.V. Analysis of the incidence of COPD in patients seen at the Central Hospital of the Guba region of Azerbaijan for 2012-2013 years // Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Conference “Modern Problems of Management: Economics, Education, Health Care and Pharmacy”, October 23-27<sup>th</sup> 2014, Opole, Poland, p.192-194.
5. Migliori G., Lienhardt C., Weyer K., et al. Ensuring rational introduction and responsible use of new TB tools: outcome of an ER multisector consultation // European Respiratory Journal, 2014, vol.44, p.1412-1417.

6. Welte T. Prevention is better than cure: time to change the focus of community-acquired pneumonia management // *European Respiratory Journal*, 2015, vo;.45, p.1524-1525.

7. Антипова С.И., Савина И.И. Некоторые итоги диспансерных осмотров взрослого населения // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*, 2011, №3, с.52-58.

8. Капков Л.П. Начальный этап формирования фтизиатрической службы Российской Федерации // *Туберкулез и болезни легких*, 2013, №5, с.3-9.

9. Шагин И.В. Проблемы дополнительной диспансеризации работающего населения // *Проблемы управления здравоохранением*, 2009, №3, с.22-26.

**SUMMARY**

**The role of mass prophylactic examination in 2014 in increase of effectiveness of phthisiology services in Guba district**

**R.E. Chobanov, A.V.Aliyev**

**Формирование разгрузочных стом при местнораспространенном раке прямой кишки**

*Национальный Центр Онкологии, отделение абдоминальной онкологии, г.Баку*

У 20% больных с колоректальным раком первым признаком заболевания является острая кишечная непроходимость [1]. У 60-70% больных в этой группе причиной непроходимости является опухолевое поражение ректосигмоидного отдела и прямой кишки [2]. В случаях обструктивного рака прямой кишки применяется двухэтапная хирургическая тактика лечения. Согласно этой тактики на первом этапе формируется разгрузочная стома до начала неоадьювантного лечения. Данная тактика лечения применяется при расположении опухоли в среднем и нижеампулярном отделах прямой кишки и отличается от тактики лечения стенозирующих опухолей ободочной кишки. В случае обструктивного рака прямой кишки хирург должен выбрать оптимальную локализацию для разгрузочной стомы с учетом второго этапа хирургического лечения.

Основная цель вышеуказанной хирургической тактики профилактика возможных осложнений со стороны опухоли прямой

**Azerbaijan Medical University, Department of Public health and health care organizations, Baku<sup>1</sup>; Guba Central Regional Hospital, Department of Pulmonary Diseases**

Article is devoted definitions of a role of mass prophylactic examination in Azerbaijan (2014) in respect of overall performance increase of effectiveness of phthisiology services, on example of Guba district. 81.3 % of the population from which 10.1 % have been involved to out-patient, 0.37 % to hospitalization have been examined. The comparative analysis of structure of disease in Guba district shows that, the number destructive - and to mean late forms of TB of various bodies authentically above, than at the patients revealed at routine inspections. Population routine inspections have allowed to reveal TB in earlier stages that considerably facilitates medical process, and prevention of distribution of disease.

Поступила: 09.02.2016

**Ю.Р. Алияров, А.Х.Керимов, Н.А. Аскеров**

кишки особенно при проведение неоадьювантной радио- и радиохимиотерапии. Показания для формирования разгрузочных стом при раке прямой кишки как правило связаны с самой опухолью: стеноз, недержание кала, выраженный болевой синдром, диарея, ректовагинальная фистула, абсцесс малого таза, перфорация опухоли.

С увеличением числа больных которых проводится неоадьювантная терапия и тактика «Liver-first» при колоректальных метастазах в печень отмечается тенденция увеличения показаний для формирования стом [3].

План тактики хирургического лечения больных с местнораспространенным раком прямой кишки должен быть сформирован уже до начала неоадьювантного лечения. При выборе типа и локализации разгрузочных стом должен учитываться тот факт, понадобится ли во втором этапе хирургического лечения превентивная колостома или больному будет сформирован постоянный

«anus praeternaturalis». Неправильная локализация разгрузочной стомы требует повторно её формирования во время радикального хирургического вмешательства, что удлиняет время операции, увеличивает послеоперационную травму и риск послеоперационных осложнений.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ.** Разработать алгоритм формирования разгрузочных колостом в зависимости от стадии и локализации патологического процесса в прямой кишке.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В отделении абдоминальной онкологии Национального Центра Онкологии с 2014 по первое полугодие 2016 года 47 больным с обструктивной формой рака прямой кишки была сформирована разгрузочная колостома. Среди больных 24 женщины и 33 мужчины средний возраст больных составил  $53 \pm 2,3$  года (22-78). 35(75%) больным с местнораспространенным раком прямой кишки были сформирована сигмостома. Из них 24(68%) больным двуствольная сигмостома была сформирована из локального доступа в левой подвздошной области. Одному пациенту из локального доступа была сформирована одноствольная сигмостома. 5(14%) больным сигмостома была сформирована лапароскопически. Эта методика применялась у тучных больных или когда были сомнения в мобильности сигмовидной кишки и возможном вовлечении ее в опухолевой процесс. 3(8,5%) больным формирование двуствольной сигмостомы было выполнено через лапаротомный доступ вследствие технических сложностей возникших при формировании стомы через локальный доступ. 2(5,7%) больным также через лапаротомный доступ была сформирована одноствольная сигмостома, вследствие распространение процесса на дистальный отдел сигмовидной кишки. 11(23%) пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки была сформирована двуствольная трансверзостома. Из этой группы больных 6(54,5%) пациентам трансверзостома была сформирована лапароскопически. Среди них у 2 больных рак прямой кишки сочетался с метастазами в печень, у одной больной отмечались метастазы в легкие. У 3 больных в этой группе лапароскопическая трансвер-

зостома была сформирована по поводу местнораспространенного рака прямой кишки со стенозом и высоким риском развития кишечной непроходимости. 3(27,3%) больным трансверзостома была сформирована из локального доступа длиной до 5см в левой мезогастральной области. 21(18,2%) больным трансверзостома была сформирована через срединно-срединную лапаротомию. В первом случае показанием для выполнения лапаротомии был массивный спаечный процесс вследствие предшествующих операций и технических сложностей при формировании колостомы из локального доступа. Во втором случае показанием для лапаротомии был рак прямой кишки с метастазами в печень, перфорацией опухоли прямой кишки с развитием абсцесса малого таза и прорывом его в свободную брюшную полость. Одному больному была сформирована цекостома из локального доступа. Показанием для этой операции был рак прямой кишки с перитонеальным канцероматозом, асцитом и кишечной непроходимостью, в анамнезе этому больному выполнялась резекция сигмовидной кишки по поводу рака сигмовидной кишки.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.** Анализ полученных нами данных позволил нам сформировать определенный алгоритм для формирования разгрузочных колостом при стенозирующем раке прямой кишки.

Тип и локализация колостомы зависит от объема хирургического вмешательства, которое планируется выполнить больному на последующем этапе лечения. Если больному планируется выполнить нижнюю переднюю или сфинктерсохраняющую нижнюю переднюю резекцию, то тогда целесообразно формирование двуствольной трансверзостомы как лапароскопически, так и из локального доступа в левом мезогастрии, но последней вариант как правило технически возможен у худых пациентов.

Преимущество формирования трансверзостомы в этой группе больных является тот факт, что эта операция в большинстве случаях требует формирования превентивной колостомы, которая как правило формируется из дистальной или средней трети поперечно-ободочной кишки. Таким образом наличие

уже сформированной трансверзостомы как сокращает время операции, так и уменьшает объем операционной травмы. Формирование разгрузочной двухствольной сигмостомы у больных которым на последующем этапе планируется выполнение нижней или ультранизкой передней резекции прямой кишки приводит к потере преимущества мобильной сигмовидной кишки и требует мобилизацию селезеночного угла ободочной кишки и дистальной трети поперечной ободочной кишки, что увеличивает объем оперативного вмешательства и повышает риск интраоперационных осложнений.

Если в качестве завершающего этапа хирургического лечения планируется выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки, то методом выбора при формировании разгрузочной колостомы является двухствольная сигмостома. При локально нерезектабельном или диссеминированном раке прямой кишки методом выбора также является формирование двухствольной сигмостомы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ansaloni L., Andersson R.E., Bazzoli F., et al. Guidelinenes in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society // *World J Emerg Surg.*, 2010, vol.5, p.29
2. Kasten K.R., Midura E.F., Davis B.R. et al.. Blowhole colostomy for the urgent management of distal large bowel obstruction // *J Surg Res.*, 2014, vol.188(1), p.53-57.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis.*, 1987, vol.40(5), p.373-83.
4. Shahir M.A., Lemmens V.E., van de Poll-Franse L.V. et al.. Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: a population-based study // *Eur J Cancer*, 2006, vol.42(17), p.3015-3021
5. Telem D.A., Chin E.H., Nguyen S.Q., Divino C.M. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study // *Arch Surg.*, 2010, vol.145(4), p.371-376

6. Tilney H.S., Sains P.S., Lovegrove R.E. et al. Comparison of outcomes following ileostomy versus colostomy for defunctioning colorectal anastomoses // *World J Surg.*, 2007, vol.31(5), p.1142-51.

7. Chen J., Zhang Y., Jiang C. et al. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies // *Scand J Gastroenterol.*, 2013, vol.48(5), p.556-562

8. van de Velde CJ, Aristei C, Boelens PG, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe // *Eur J Cancer.*, 2013, vol.49(13), p.2784-90

9. Guenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. Systematic review and meta-analysis // *Acta Cir Bras.*, 2008, vol.23(3), p.294-303

10. Akesson O., Syk .I, Lindmark G., Buchwald P. Morbidity related to defunctioning loop ileostomy in low anterior resection // *Int J Colorectal Dis.*, 2012, vol.27(12), p.1619-23.

11. Orsini R.G., Thong M.S., van de Poll-Franse L.V. et al. Quality of life of older rectal cancer patients is not impaired by a permanent stoma // *Eur J Surg Oncol.*, 2013, vol.39(2), p.164-70.

12. Pachler J., Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy // *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012, vol.12

#### SUMMARY

#### **Formation of unloading stomas in locally advanced rectal cancer**

**Y.R. Aliyarov, A.H.Kerimov, N.A. Asgarov**  
**National Center of Oncology, Department of Abdominal Oncology, Baku**

Mechanical bowel obstruction is a common problem, requiring stoma placement to decompress the colon and permit neo-adjuvant treatment. In case of obstructive or symptomatic rectal cancer, a two-stage surgical management strategy is indicated. This two-stage strategy is reversed for cancers of the middle or lower rectum and differs from strategy for obstructive colon cancer because the gastrointestinal surgeon must select the optional stoma type and location during the first step of this staged procedure. 47 patients with locally advanced rectal cancer who underwent sto-

maplacement before neoadjuvant treatment were included in this study. 35 patients were underwent loop or end sigmoid colostomy, left sided diverting transverse double loop colostomy was created in 11 patients, and in 1 patient was created caecostomy. Analysis of results showed that in patients with obstructive rectal cancer whom it is planned to carry out low ante-

rior resection, in the first stage of surgical treatment, it is feasible to construct loop transverse colostomy, sigmoidostomy either loop or end is indicated by patients whom abdomioperineal resection is planned.

Поступила: 17.03.2016

## Оценка показателей иммунного статуса у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

**З.О.Надирли**

*Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Фараджева*

Патология респираторного тракта-одна из самых распространенных в структуре заболеваемости недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [1,2].

Среди респираторных нарушений наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности является респираторный дистресс-синдром [3].

Несмотря на успешное использование профилактических мероприятий и лечения, респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) остается главной причиной заболеваемости и смертности среди новорожденных [4].

Развитию РДСН способствуют морфофункциональные особенности дыхательной системы недоношенного ребенка. РДС является причиной смерти примерно 25% всех умерших новорожденных, а у детей, родившихся на 26-28-й неделе гестации, эта цифра достигает 80%. В связи сохраняющейся высокой летальностью от РДСН, в течение не-

скольких десятилетий изучению данного заболевания уделяется большое внимание[5].

Основными причинами развития РДСН являются: 1) нарушение синтеза и экскреции сурфактанта альвеолоцитами II типа, связанное с незрелостью легочной ткани; 2) врожденный дефект структуры сурфактанта; 3) повышенное разрушение сурфактанта на фоне тяжелой перинатальной гипоксии [6].

Основой патогенеза синдрома является первичная недостаточность сурфактанта в сочетании с повышенным уровнем деградации фосфолипидов вследствие наличия сопутствующих факторов (гипоксия, гиперкапния, инфекция), что приводит к нарушению вентиляционно-перфузных отношений в легких с различием дыхательной недостаточности[8].

Дефицит и незрелость сурфактанта имеются у плода в гестационном сроке менее 35 недель. Хроническая внутриутробная гипоксия усиливает и удлиняет этот процесс. Недоношенные дети составляют первый вариант течения РДСН. Даже пройдя без откло-

нений процесс родов, они могут развернуть клинику РДС в последующем, потому что их пневмоциты II типа синтезируют незрелый сурфактант и очень чувствительны к любой гипоксии[9].

Роль иммунной системы в ранней постнатальной адаптации чрезвычайно важна. В процессе прехода из стерильных условий внутриутробного развития в условия повышенной антигенной нагрузки неизбежно изменяется состояние различных звеньев иммунной системы. Полиморфные генетические варианты белков сурфактанта В и D идентифицированы как факторы риска или защиты при респираторных расстройствах [10]. Регуляторами метаболизма сурфактанта являются цитокины [10].

В настоящее время доказано усиление продукции провоспалительных интерлейкинов в организме матери при запуске родовой деятельности. Кроме того, цитокины являются одним из ведущих механизмов в защите новорожденного ребенка в период ранней адаптации. Одним из основных регуляторов иммунного ответа и гемопоеза является ИЛ-6. Кроме того, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей. Преждевременные роды ассоциированы с высоким синтезом ИЛ-6 [11,12].

Также известно, что ФНО- $\alpha$  является плюрипотентным цитокином, который в основном продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет важнейшую функцию [12].

Противовоспалительными свойствами отличается ИЛ-4. Он обладает иммуномодулирующим эффектом.

А противовоспалительный ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа, обладает мощным противовоспалительным эффектом. Течение РДСН характеризуется различной динамикой интерлейкинов.

Роль провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов в патогенезе респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных представляет большой интерес.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Данными исследованиями попытались анализировать содержания сывороточных провоспалитель-

ных и противовоспалительных интерлейкинов у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Пол ребенка играет определенную роль в развитии заболевания (из 50 больных-34 мальчика, 16- девочек). РДС-ом чаще болеют мальчики.

Определение выше названных интерлейкинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-4) выполнено у 35 недоношенных новорожденных, контрольную группу составили 43 условно здоровых недоношенных детей. В исследование включены дети с гестационным возрастом от 27 недель до 35 недель и массой тела при рождении от 700 г. до 2500 г.

Исследовали периферическую кровь недоношенных новорожденных в 1-7 сутки жизни. Исследование проводили в режиме цельной крови.

На основании клинической картины и данных рентгенологического обследования всем пациентам из этой группы был выставлен диагноз респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных. Одним из основных методов остается рентгенографическое исследование органов грудной клетки (ОТГ). Клинико рентгенологическими исследованиями выявлены определенные закономерности, отражающие изменения в легких. На рентгенограммах легких, выполненных на 2-3 сутки жизни у детей с РДСН обнаруживались интерстициальные перилобулярные изменения в легких и инфильтративно-отечные явления в прикорневых зонах. Всем недоношенным новорожденным по клиническим показаниям проводились инфузионная терапия, парентеральное питание и посиндромная терапия. А также соблюдали температурный режим, раньше интубировали трахею, провели лаваж трахеобронхиального дерева, перевели ребенка на ИВЛ. Это тактика позволила поддерживать газовый состав и кислотно-основное состояние крови на физиологическом уровне.

Выбор режима и параметров ИВЛ определялся с учетом клинико-лабораторных данных: гестационного возраста, наличия спонтанного дыхания, отсутствия нарушений га-

зового состава крови и метаболических расстройств.

Залогом успешного лечения является ранняя диагностика РДСН. Гестационный возраст так же, как и масса тела, является одним

из прогностических параметров у новорожденных детей: чем меньше гестационной возраст (ГВ), тем выше вероятность неблагоприятного исхода

**Таблица 1. Содержание интерлейкинов при респираторном дистресс синдроме у недоношенных детей (M±m)**

Показатели	Значение показателей				
	Группа здоровых детей n=43	Больные дети с РДСН (n=35)		p	p <sub>0</sub>
		В начале	При выписке		
ИЛ-6 пг/мл	5,19±0,16	21,31±0,66	14,21±0,94	<0,001	<0,001
ФНО-α пг/мл	4,50±1,57	40,6±1.46	23,1±1.03	<0,001	<0,001
ИЛ-4 пг/мл	2,18±0,32	1,90±0,06	2,98±0,19	<0,05	<0,001
ИЛ-10 пг/мл	5,51±1,06	14,03±0,66	9,29±0,43	<0,001	<0,001

Примечание: p-различия показателей недоношенных новорожденных с РДС по сравнению со здоровыми детьми. p<sub>0</sub>- различия показателей недоношенных новорожденных с РДС в начале заболевания и при выписке наблюдения со здоровыми детьми.

Как видно из таблицы 1, течение РДС характеризовалось различной динамикой ИЛ-6. В начальном периоде отмечается высокое содержание ИЛ-6 (p<0.001). На фоне проводимой комплексной терапии происходит снижение данного показателя, но полной нормализации не достигает.

По данным литературы повышенная продукция ФНО-α вызывает нарушение регуляции клеточного энергообмена и метаболизма, у глубоко недоношенных новорожденных на первой неделе жизни отмечается значительное повышение уровня его, что является прогностически неблагоприятным фактором развития бронхолегочной дисплазии. В этой группе детей длительно сохраняются признаки ДН и время проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) значительно увеличивается (14).

РДС недоношенных детей характеризовалось различной динамикой ФНО-α. В начальном периоде заболевания отмечается высокое содержание ФНО-α (p<0.001). На фоне проводимой комплексной терапии по мере улучшения общего состояния недоношенного ребенка происходит снижение данного показателя (p<0.001), но до полной нормализации не достигает.

Наши результаты совпадают с мнениями некоторых авторов. В котором отмечают, что провоспалительные цитокины продуцируются и действуют на иммунокомпетентные клетки, инициируя воспалительный ответ

[4,5,13]. В эту группу выходят ИЛ-6, ФНО-α и другие. Т.О. по уровню ФНО-α можно косвенно судить об активности воспалительного процесса в целом.

При исследовании уровня ИЛ-4 (ингибирующего дифференцировку Т-хелперов 1 типа и угнетающего синтез провоспалительных цитокинов макрофагами) свидетельствует о достоверном снижении в начальном периоде заболевания (p<0.05). В дальнейшем в крови содержание ИЛ-4 изменяется - увеличивается при улучшении состояния, но отмечаемые изменения являются несущественно достоверными (p<0.001).

Содержание ИЛ-4 в плазме крови недоношенных новорожденных с РДС не имело значимых статистически достоверных изменений на протяжении всего времени исследования. Экспрессия этого интерлейкина была стабильной и обеспечивала необходимый баланс иммунной системы.

Как видно, при исследовании уровня ИЛ-10 в первые сутки жизни у новорожденных недоношенных с РДС отмечается повышение данного показателя (p<0.001). В дальнейшем в крови содержание ИЛ-10 изменяется - значительно снижается, но отмечаемые результаты являются несущественно достоверными (p<0.001). Это свидетельствует о несомненно важной роли ИЛ-10 в развитии легочной патологии новорожденных. В этой связи, по мнению авторов, ИЛ-10 играет определенную роль в регуляции иммунитета,

поскольку инициирует реакции подавления воспаления.

Активность провоспалительных цитокинов регулируется противовоспалительными интерлейкинами (ИЛ-10).

По мнению авторов интерлейкин-10 противовоспалительный и иммуномодулирующий цитокин угнетает продукцию ИЛ1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 активированными макрофагами. Он присутствует в околоплодных водах в норме и его концентрация не меняется от II триместра беременности до родов. Спонтанные роды как при доношенной, так и при недоношенной беременности сопровождаются повышением концентрации ИЛ-10 в амниотической жидкости.

Таким образом, значительное доминирование экспрессии провоспалительного интерлейкина ИЛ-6 приводило к развитию более тяжелого воспалительного процесса у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом. Выявленные

нарушения свидетельствуют в большей степени о важной роли провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ-4) в патогенезе дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных респираторным дистресс-синдромом. Используя динамику содержания ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  можно контролировать течение РДС у недоношенных новорожденных.

Уровень ИЛ-10 все время остается высоким, что свидетельствует о благоприятном течении заболевания.

Выявленные нарушения (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10) свидетельствует о важной роли их в патогенезе дыхательных расстройств у новорожденных РДС-ом недоношенных детей.

Функциональные особенности иммунного статуса у новорожденных доношенных с пневмонией и недоношенных детей с РДС-ом представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Параметры иммунного статуса у новорожденных детей с РДС-ом.**

Показатели	Больные дети с РДСН(n=15)				
	Здоровые дети (n=20)	В начале	При выписке	P	P <sub>0</sub>
Т-лимфоциты %	59±0,6	41,8±0,8	45,1±0,8	<0,01	<0,01
Т-хелпер%	40,6±0,8	30,1±0,8	33,3±0,8	<0,01	<0,01
Т-супрессор%	20,5±0,7	11,7±0,8	11,8±0,8	>0,05	>0,05
T <sub>хелп/супр.</sub>	2,03±0,08	2,75±0,19	3,02±0,22	>0,05	>0,05
В-лимфоциты%	22,5±0,8	7,53±0,57	6,93±0,50	>0,05	>0,05

Как следует из таблицы 2 у новорожденных недоношенных с РДС-ом регистрировалось более достоверное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов. При этом если у детей с РДС отмечается менее снижение Т-супрессоров, а более выраженным выглядит иммунорегуляторной индекс-Т-хелперы/Т-супр. Таким обра-

зом, у детей РДС-ом регистрируется выраженная редукция процентного содержания Т-лимфоцитов, хелперов-индукторов, В-лимфоцитов.

Установлено что у новорожденных недоношенных детей с РДС-ом более выражена деструкция иммунной системы.

**Таблица 3. Показатели гуморального иммунитета у новорожденных детей с РДС-ом**

Показатели	Больные дети с РДСН n=15				
	Здоровые дети(n=20)	В начале	При выписке	p	p <sub>0</sub>
Ig M	1,04±0,04	0,820±0,08	0,92±0,35	>0,05	>0,05
Ig G	8,42±0,15	4,88±0,25	6,10±0,39	<0,01	<0,01
C <sub>3</sub>	105±3,8	31,0±2,5	42,7±0,6	<0,001	<0,001
C <sub>4</sub>	18,5±1,5	17,3±0,9	18,7±0,7	>0,05	>0,05

При этом содержание сывороточных иммуноглобулинов-Ig M и IgG выглядело таким образом: если в первых показателях от-

мечался резкое снижение уровня, то во вторых показателях уменьшение их оставался по прежнему достоверно значимыми по

сравнению уровнями нормальных возрастных значений.

Эти сведения дает почву думать, что дефицит материнских Ig G в сочетании с незрелостью В-лимфоцитов новорожденных в конечном итоге приводит к несостоятельности гуморального звена иммунитета, а низкий уровень Ig G можно рассматривать как свидетельство низкого уровня пассивного иммунитета у данной категории новорожденных увеличивающего риск бактериальных осложнений в неонатальном периоде.

Уровень Ig M свидетельствовал об отсутствии внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных с РДС, но с другой

стороны являлся маркером снижения гуморальной защиты новорожденного в критическом состоянии. При выписке уровень хоть и увеличился но до нормальных цифр не доходил.

Как известно, показатели неспецифического иммунитета у детей имеют важное значение в системе адаптации. С этой целью изучалось содержание С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub> компоненты комплемента. Выявлены что одним из этих показателей претерпевают значительные изменения (С<sub>3</sub>), чем другой компонент (С<sub>4</sub>). Установлено что у новорожденных с РДС-ом более достоверно снижено абсолютное содержание С<sub>3</sub> чем С<sub>4</sub>. Выявленные нарушения свидетельствуют на значительные изменения показателей неспецифической защиты организма.

Таким образом полученные данные выявили неспособности адекватного ответа макроорганизма на патологические процессы бронхолегочной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Неонатология; Учебное пособие; В 2 т. Т.1.м: М.: МЕД-пресс-информ, 2004, 608с.

2. Agrons G.A., Courtney S.E., Stocker J.T., Markowitz R.I. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation // Radiographics, 2005, vol.25, №4, p.1047-1073.

3. Дементьева Г.М., Рюмина И.И. Современные проблемы пульмонологии в неонатологии / Пульмонология детского возраста

проблемы и решения: Сб. материалов. М,2001, с.16-22.

4. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии, М.:Гэотар-мед., 2004, 448с.

5. Володин Н.Н. Неонатология национальное руководство. М.: Гэотар мед, 2008, 749с.

6. Володина Н.Н. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс синдромом. Метод. реком. М.,2008, с.3-4

7. Голубев А.М. Клинико- морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных // Общая реаниматология, 2008, Т.4, №3, с.49-55.

8. Быков В.О., Водовозовой Э.В., Душко С.А. и др. Методическое пособие по педиатрии //Ставропольская государственная медицинская академия, 2010, с.585-597.

9. Bohlin K. Surfactant metabolism in the newborn: the impact of ventilation strategy and lung disease. Stockholm, Karolinska Institute. 2005.

10. Кошкин К.П. Новости прикладной иммунологии и аллергии // Иммунология, 2004, №8, с.1-10.

11. Дементьева Г.М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного// Лекция для врачей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗРФ, 2003.

12. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление, 2002, №1, с.9-17

#### SUMMARY

**Assessment indicators of the immune status in premature infants with respiratory distress syndrome**

**Z.O.Nadirli**

Research Institute of Pediatrics them.

K.Farajeva

The aim of this study is to analyze the contents of cytokines in preterm infants with respirator distress syndrome. The child's gender plays an important role in the development of the disease (total patients 050, boys-34 and girls-16). The different dynamics of IL-6 and TNF- $\alpha$  in the initial period of the high content of their (p<0.001) was characterized for neonatal respiratory distress syndrome. The indicators redu-

ce on the background of the therapy ( $p < 0.001$ ), full normalization does not reach. Determination of IL-4 shows the authentic decrease in the initial stage of the disease ( $p < 0.01$ ). Later in the blood content of IL-4 is changed-increased by improving but unreliable indicators are observed ( $p < 0.01$ ). IL-10 levels in the initial period of rise, while therapy is decreasing, but the results so far are reliable ( $p < 0.01$ ). Identified violations testify to a great extent about the important role of these cytokines in the pathogenesis of respiratory disorders in premature infants with respiratory distress syndrome. The study of immune status showed that T- lympho-

cytes, T-helper-inducer, B- lymphocytes percent quantities reduction were high in babies with RDS. Related to the resulting changes after immune globulin class study (Ig A, M, G), significant difference was not shown. Research of non-specific immunity indicators (C3, C4 components) showed that C3-component's great changes. So that according to the received changes macro organisms have not ability to adequate response in pathological processes.

Поступила: 11.03.2016

## Оценка биохимических показателей лоскутов, взятых от белых крыс

**М.М.Сеидов**

*Медицинский факультет Университета Эге,  
кафедра пластическо-реконструктивной и эстетической хирургии*

Экспериментальная хирургия- область хирургии, которая занимается разработкой и внедрением в хирургическую практику новых методик и способов лечения, а также совершенствованием уже имеющихся и неразрывно связанная с экспериментальным моделированием различных патологических состояний, как у живых организмов, так и *in vitro* (работа с трупным материалом). Прогресс хирургии на протяжении всей истории ее развития тесно связан с экспериментальной хирургией, разработкой новых оперативных вмешательств и приемов на животных, изучением в эксперименте патофизиологической сущности операции.

В 21 веке значительно возрос интерес исследователей к естественным метаболитам человека и, в частности, к церулоплазмину. Свыше 6100 научных публикаций посвящены этому ферменту (данные PubMed). Имеются основательные работы по структуре гена церулоплазмина как человека, так и других млекопитающих. Основная часть ис-

следований касается лечебного применения препарата церулоплазмина [1, 2] .

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Сравнительная оценка биохимических показателей в свободном лоскуте, взятых от крыс с целью изучения действия церулоплазмина на предотвращение ишемическо-реперфузионного повреждения возникающего в данном лоскуте.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Все этапы экспериментального исследования проводились в научно-исследовательском центре университета Джелал Баяр. Объектом исследования были 32 белых крыс-самцов линии Sprague Dawley со средней массой тела 250 грамм. Все животные содержались в виварии в стандартных условиях: крыс содержали в одной клетке, кормление проводилось по стандартной лабораторной диете, потребление воды было свободным. Ограничение потребления воды было только последние 12 часов до проведения эксперимента. Температура в помещении

составляла  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ . Для анестезии в комбинированном виде использовали внутримышечно 50 мг/кг Ketamine (Ketalar®, Pfizer Warner Lambert, Турция), для седации и анальгезии же 15 мг/кг Xylazine (Alfazyne®, Alfasan International BV, Нидерланды). Все хирургические процедуры были выполнены одним хирургом.

Животные были разделены на 4 группы.

1. Контрольная группа (интактные животные)- 8

2. Экспериментальная группа-8

3. Экспериментальная группа- 8

4. Экспериментальная группа- 8

Животные первой группы были интактной. Им не вводился церулоплазмин и у них не брались лоскуты кожи. Животным второй группы (неишемическая группа) церулоплазмин не вводился, ишемия не создавалась, но у них брались лоскуты. Животным третьей группы (ишемическая группа) церулоплазмин также не вводился. За 30 минут до создания ишемии внутрибрюшинно вводилась инъекция сыворотки. Через 30 минут после инъекции в течение 10 часов на двусторонние эпигастральные вены и артерии накладывали клипсы. Через 10 часов артериовенозного клипирования после появления в лоскуте признаков ишемии (снижение температуры в лоскуте, исчезновение капилляров и бледный цвет) клипсы с сосудов извлекались, и отмечалось восстановление артериовенозного потока. После этого лоскут кожи обратно проленовыми нитками пришивали к своему месту. Животным четвертой группы за 30 минут до ишемии внутрибрюшинно вводили 60мг/кг церулоплазмина. После инъекции церулоплазмина на двусторонние эпигастральные артерии и вены в течение 10 часов накладывали клипсы, которые по истечении времени извлекались. Во всех группах для биохимических анализов из правых паховых лоскутов брались кусочки кожи.

Через 24 ч после реперфузии для измерения биохимических показателей - малонового диальдегида (MDA) и каталазы (CAT) кусочек ткани в размере 1x1 см, вырезанным в продольном направлении со свободного края лоскута ткани на ножке, помещали в фосфатно-буферный раствор.

Для изучения уровней САТ и МДА в тканях в день проведения эксперимента образцы кожи снятые из морозильной камеры смачивали фосфатными тампонами (50 мМ, рН = 7,0), 1,10 (вес/объем) и в гомогенизаторе при 1000 оборотах в минуту пробирку гомогенизировали в стакане со льдом. Гомогенизированные образцы в течение 10 мин центрифугировали при 3000 оборотах в минуту и получали супернатанты. Этими супернатантами с различными соотношениями тканей и параметров с последующими разведениями в фосфатном буфере при различных скоростях измеряли уровни МДА и активность фермента каталазы.

Малоновый диальдегид является показателем перекисного окисления мембранных липидов, вызванных свободными радикалами реперфузионного повреждения. Результатом перекисного окисления липидов является структурное и функциональное повреждение клеток мембран. Измерение МДА используется как индикатор перекисного окисления липидов. Конечный продукт процесса перекисного окисления жирных кислот МДА увеличивается из-за ишемическо-реперфузионного повреждения, происходящее в мембране [3,4].

Измерение МДА проводили с использованием модифицированного метода Яги [5]. Принцип метода состоял в следующем: после депротеинизации гемолизат / гомогената трихлоруксусной кислотой (ТСА) на основании спектрофотометрического измерения красного цвета формируется комплекс ТВА-МДА.

Для измерения в тканях малондиальдегида 250 мл гомогената, 250 мл дистиллированной воды и 1 мл ТВА реагента кипятили при температуре  $100^\circ\text{C}$  перемешивая в течение 20 минут. Затем в течение 10 минут супернатант отделяли центрифугированием при 3000 оборотах в минуту и поглощая при 532 нм слепо рассчитывали.

Метод измерения каталазы был следующим: после разбавления гемолизат с фосфатным буфером (1/100), спектрофотометрическим методом Аebi УФ измеряли активность каталазы основанный разложением перекиси водорода каталазой [180.181].

Свежеприготовленный 30 мМ фосфатный буферный раствор, содержащий  $H_2O_2$ , субстрат гемолизата с добавлением 3 мл 0,1 мл гомогената различной концентрации в зависимости от типа ткани при длине волны 240 нм снижение оптической плотности записывалась через каждые 15 секунд в течение 2 минут. Результаты рассчитывались, как активность специфических ферментов и для ткани U/mg белка приведены в качестве ферментной активности.

Содержание белка в ткани измеряли по методу Лоури [4]. Принцип метода состоял в том, что белок в щелочных условиях давал реакцию биурета с ионами меди. До щелочного раствора пептидные связи и соли меди образовывали пурпурно-окрашенный комплекс. Затем с добавлением реагента Фолин-Chiocalte тирозин в структуре белка уменьшал аминокислоты триптофана и способствовал формированию цвета.

Анализ 0,1 мл гомогената ткани, помещенной в пробирку, разбавляли 0,9 мл дистиллированной водой. Затем смешивали,

добавляя 5 мл свежеприготовленного раствора щелочной меди, и нагревали при комнатной температуре в течение 10 минут. К смеси в концентрации 1:1 добавляли 1 N HCl и 0,5 мл раствора свежее-разбавленной Фолин-Chiocalte и нагревали в темноте в течение 30 мин при быстром перемешивании. Полученный в результате окрашенное соединение при длине волны 750 нм слепо считывали в спектрофотометре.

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов математической статистики, которые применяются при проведении научных медицинских исследований. Математическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью статистического пакета программ SPSS 20.0 for Windows. Различия между сравниваемыми величинами считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.** Биохимические данные лоскутов каждого опытного животного представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Результаты малонового диальдегида и каталазы животных**

<b>Контрольная группа</b>	<b>MDA(nmol/mg prot.)</b>	<b>Каталаза(U/mgprot)</b>
Животное 1	0,6	0,06
Животное 2	0,5	0,08
Животное 3	1,2	0,03
Животное 4	0,9	0,09
Животное 5	0,5	0,07
Животное 6	0,8	0,06
Животное 7	0,9	0,09
Животное 8	0,8	0,04
<b>Неишемическая группа</b>		
Животное 1	0,9	0,05
Животное 2	1,1	0,09
Животное 3	1,0	0,08
Животное 4	0,9	0,02
Животное 5	0,6	0,03
Животное 6	0,7	0,05
Животное 7	1,2	0,06
Животное 8	0,8	0,04
<b>Ишемическая группа</b>		
Животное 1	4,0	0,14
Животное 2	3,6	0,08
Животное 3	2,8	0,13

Животное 4	5,1	0,09
Животное 5	4,5	0,08
Животное 6	2,6	0,07
Животное 7	3,1	0,07
Животное 8	3,3	0,08
<b>Ишемическая группа с применением церулоплазмина</b>		
Животное 1	0,5	0,15
Животное 2	0,1	0,23
Животное 3	0,3	0,13
Животное 4	0,2	0,18
Животное 5	0,1	0,1
Животное 6	0,3	0,12
Животное 7	0,2	0,13
Животное 8	0,2	0,16

Как видно из таблицы 2, по уровню MDA между группами 1 и 2 статистически значимых различий не наблюдалось ( $P>0,05$ ). Тем не менее в группе 3, уровень MDA был статистически значимо выше, чем в других группах ( $p<0,05$ ). С точки зрения уровня каталазы статистически значимых различий

между группами 1 и 2 ( $p>0,05$ ) не было, тогда как между группой 3 и группами 1 и 2 были определены статистически значимые различия ( $p<0,05$ ). В группе 4 было выявлено статистически значимые измененные уровни каталазы и MDA по сравнению с другими группами ( $p<0,05$ ).

**Таблица 2. средние значения и стандартные отклонения всех данных**

Группы	MDA((nmol/mg prot.)	Каталаза(U/mgprot)
Контрольная группа	0,8±0,2	0,06±0,02
Неишемическая группа	0,9±0,2	0,05±0,02
Ишемическая группа	3,6±0,9	0,09±0,02
Ишемическая группа с применением церулоплазмина	0,2±0,1	0,15±0,04

Таким образом, с целью предотвращения ишемическо-реперфузионного повреждения применение церулоплазмина до оперативного вмешательства оказывает выраженное предотвращающее действие на патологические процессы, развивающиеся в тканях после реперфузии и тем самым был сделан вывод о фармакологическом его применении.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмина: от эксперимента до лекарственной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2008, том 6, №1, с. 31-44.  
 2. Floris G., Medda R., Padiglia A., Musgi G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach //

*Biochem. Pharmacol.*, 2000, vol.60, №12, p.1735-1741.

3. Drapper Н.Н., Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation // *Methods Enzymol.*, 1990, №186, p.421-431.

4. Giakoustidis D.E., Giakoustidis A.E., Iliadis S. et al. Attenuation of liver ischemia/reperfusion induced apoptosis by epigallocatechin-3-gallate via down-regulation of NF-kappa B and c-Jun expression // *J Surg Res.*, 2010, vol.159(2), p. 720-728.

5. Yagi K., 1976, Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. 1979.

**SUMMARY**

**Assessment of biochemical indicators of the flaps taken from white rats**

**M.M. Seidov**  
**Medical faculty of University of Ege, department of plastic and reconstructive and esthetic surgery**

For the purpose of studying of action of a hepatocuprein on prevention of the ischemic and reperfusion damage arising in a flap bio-

chemical indicators in a flap, taken from white rats were estimated. Research included 32 male white rats with the average body weight of 250 gr, divided into 4 groups.

Поступила: 06.04.2016

## **Анализ клинико-лабораторных показателей больных с недостаточностью лютеиновой фазы**

**Х.Ф.Багирова, З.В.Аббасова**

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии-II, г.Баку*

Нарушения менструальной функции занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости, в связи с чем разработка рациональных методов терапии остается актуальной [1,2].

В настоящее время в зависимости от характера нарушений функции яичников выделяют 2 типа овариальной недостаточности - ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [3,4].

Своевременное выявление этиопатогенетических факторов развития лютеиновой недостаточности и их коррекция способствует восстановлению репродуктивной функции и уменьшению осложнений во время беременности [5].

Среди причин лютеиновой недостаточности следует отметить нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции, гиперандрогению, гиперпролактинемию, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный зоб), первичную недостаточность гонад (наследственную или приобретенную), воспалительные заболевания женских половых органов, интенсивные физические нагрузки в сочетании с малокалорийной диетой, психогенные и неврогенные расстройства, повреждения эндометрия (после различных внутриматочных вмешательств, особенно абортов). Клинически лютеиновая недостаточность может проявляться нерегу-

лярными менструациями с укорочением цикла или длительными мизерными кровянистыми выделениями («мажущими»), гипоменструальным синдромом, дисменореей, нарушением процессов отторжения функционального слоя эндометрия, ановуляторными кровотечениями, дисгормональными заболеваниями молочных желез, а также бесплодием или невынашиванием беременности [6].

Исходя из вышеизложенного становится очевидным, что восстановление репродуктивной функции у пациенток с лютеиновой недостаточностью является актуальной медико-социальной проблемой.

ЦЕЛЬЮ данной работы явилось изучение клинико-лабораторных показателей больных с недостаточностью лютеиновой фазы

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Под наблюдением находилось 120 женщин с гормональной недостаточностью функции яичников. Все женщины были разделены на две клинические группы. Основную группу составили 80 пациенток, контрольную группу - 40 пациенток.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** При обследовании женщин обращалось внимание на возраст, менструальную и половую функции, наличие хронических заболеваний других органов и систем (табл. 1).

**Таблица 1. Возраст обследуемых**

Возраст	Число больных				Возраст основная группа абс. число
	Основная группа		Контрольная группа		
	абс. число		абс. число	%	
>20 лет	14	>20 лет	14	>20 лет	14

21-25	23	21-25	23	21-25	23
26-30	26	26-30	26	26-30	26
31-35	12	31-35	12	31-35	12
<35 лет	5	<35 лет	5	<35 лет	5

**Таблица 2. Социально-экономический статус обследованных пациенток**

Группа	Служащие	Рабочие	Домохозяйки
I группа (n=80)	58/72,5%	5/6,2%	17/21,2%
II группа (n=40)	28/70%	4/10%	8/20%

Анализ возрастов в обеих группах показал, что в контрольной группе средний возраст больных был 24,2±1,4 лет, в основной- 24,6±1,5. Обработывая полученные данные, можно сделать вывод, что наибольшее количество нарушений менструации в придатках матки, приходится на ранний репродуктивный возраст (от 21 до 25) лет, что соответствует литературным данным о развитии воспалительных заболеваний придатков матки. Это объясняется различными причинами: ранним началом половой жизни, изменением полового поведения молодежи, способами контрацепции.

При изучении социального статуса установлено, что среди пациенток основной группы профессиональную трудовую деятельность имели 78,7%, из них связанную с интеллектуальным трудом- 72,5%, с физическим- 6,2%, 21,2%- занимались домашним хозяйством (p>0,01).

Из всех обследованных высшее образование было у 76 (63,3%) пациенток, среднее специальное- 31 (25,8%), только среднее образование имели- 13 (10,8%). При этом большинство пациенток оценили свое материальное положение выше среднего. Все пациентки находились под амбулаторным наблюдением врача акушера-гинеколога, а также ежедневно проводили мероприятия личной гигиены. Представленные данные указывают на тождественность сопоставляемых групп по возрасту и социально-экономическому статусу, как фактора риска данных критериев по развитию лютеиновой недостаточности.

Исследуя менструальный статус обращает на себя внимание раннее наступление менархе у большинства обследуемых, а в 27(22,5%) случаях пациентки начинали менструировать поздно, только с 15 лет (табл.3).

**Таблица 3. Менструальная функция**

Возраст	Число больных				p, %
	Основная группа		Контрольная группа		
	абс. ч.	%	Абс. ч.(n=40)	Абс. ч.	
До 12 лет	4	5(0,12-9,87)	До 12 лет	4	5(0,12-9,87)
12 лет	8	10(3,29-16,71)	12 лет	8	10(3,29-16,71)
13 лет	20	25(15,32-34,68)	13 лет	20	25(15,32-34,68)
14 лет	25	31,2(20,88-41,61)	14 лет	25	31,2(20,88-41,61)
15 лет	10	12,5(5,11-19,89)	15 лет	10	12,5(5,11-19,89)
16 лет	5	6,2(0,83-11,66)	16 лет	5	6,2(0,83-11,66)
17 лет	5	6,2(0,83-11,66)	17 лет	5	6,2(0,83-11,66)
>17 лет	3	3,7(0,49-7,49)	>17 лет	3	3,7(0,49-7,49)

**Таблица 4. Характер менструальной функции у обследуемых пациенток**

Характер менструальной функции	Число больных				P
	I группа (основная)		Контрольная группа		
	Абс. n=80	%	Абс. n=40	%	

Нормальная менструальная функция	8	10(3,29-16,71)	6	15(3,71-26,29)	
Опсоменорея	29	36,2(25,50-47,00)	11	27,5(13,38-41,62)	
Нерегулярные менструации	23	28,7(18,63-38,87)	16	40(24,51-55,49)	
Меноррагия	6	7,5(1,61-13,39)	4	10(0,51-19,49)	
Гипоменорея	14	17,5(9,00-26,00)	3	7,5(0,82-15,82)	
Альгодисменорея	48	60(49,04-70,95)	31	77,5(64,29-90,70)	<0,05
Межменструальные кровянистые выделения	12	15(7,01-22,98)	8	20(7,35-32,65)	

По поводу выяснения причины позднего менархе обследуемые больные к врачу не обращались. У 14 пациентках обеих групп менструальный цикл с момента становления менструальной функции был регулярным, а в остальных случаях наблюдались его различные нарушения: болезненные менструации и т.д. Болезненные менструации отмечались у 74 (61,6%) пациенток.

Менструальный цикл у обследованных женщин соответствовал физиологическим параметрам. Продолжительность менструального цикла

варьировала от 21 до 40 дней (средняя составила 28,7±0,4). Менструации продолжались от 3 до 7 дней (в среднем 5,3±0,2 дня).

Важным проявлением гормональной недостаточности яичников являются нарушение менструальной функции. В ходе проведения тестов функциональной диагностики,

были выявлены следующие особенности. При измерении базальной температуры в течение 3 циклов.

Таким образом, возраст первых менструаций у исследуемых женщин варьировал от 10,5 до 15 лет. Ранее менархе наблюдалось у 23 (19,1%) женщин, а 16 (13,3%) пациентов начинали менструировать с 14,6 лет. В большинстве наблюдений менструальный цикл был регулярным у 67 (55,8%) с момента первой менструации, а в остальных случаях 35 (29,1%) изначально отмечались его нарушения. Кроме того, у большинства больных имелся гипоменструальный синдром, протекающий по типу олигоменореи, при задержке менструации от 50 до 110 дней (в среднем 62±3 дня). В гинекологическом анамнезе у больных всех групп была разнообразная гинекологическая патология, а также различные оперативные вмешательства.

**Таблица 5. Характер менструального цикла у обследованных больных**

Клинические проявления	Число больных			
	Основная			
	абс. ч. n=80		абс. ч. n=80	
Скудно	26	Скудно	26	Скудно
Умеренно	37	Умеренно	37	Умеренно
Обильно	17	Обильно	17	Обильно
Гипоменструальный синдром	21	Гипоменструальный синдром	21	Гипоменструальный синдром
Болезненные	52	Болезненные	52	Болезненные
Безболезненные	16	Безболезненные	16	Безболезненные

**Таблица 6. Перенесенные заболевания**

Заболевания	Количество больных	
	Абс. ч.	%
Детские инфекции	101	84,1
Хронические заболевания органов пищеварения	62	51,6
Хронические заболевания уха, горла, носа	45	37,5
Заболевания сердечнососудистой системы	42	35

Хронические заболевания органов дыхания	49	40,8
Заболевания мочевыделительной системы	36	30

Основными формами нарушений были гипоменструальный синдром: гипоменорея у 20 (16,6%) женщин, олигоменорея- 34 (28,3%), опсоменорея у 28 (23,3%); гиперполименорея наблюдалось у 28 (23,3%) пациенток.

Появление гирсутизма в препубертатном периоде (адренархе) было характерно только для 14 пациенток (17,5%) основной группы. Большинство исследуемых данной группы отмечали появление гирсутизма с менархе (36 -30%). Причем у этих больных гирсутизм был не резко выраженным (I-II степень) при среднем гирсутном числе 16+1,7. У большинства больных (n=27, 67,5%) II группы дерматологические проявления гиперандрогении совпали с нарушением менструального цикла и прогрессировали соответственно длительности заболевания.

При общем осмотре установлено, что большинство обследованных имели правильное телосложение, избыточная масса тела отмечалась у 18 пациенток (15%), ИМТ которых составил от 27 до 31 (в среднем 28±0,8). Чаще у тех пациенток которых принимали ранее гормональное лечение. У 15 (12,5%) женщин был обнаружен дефицит массы тела (ИМТ от 17 до 19), причем причина быстрого снижения массы тела была связана с косметическими целями.

У 28 (35%) женщин с недостаточностью лютеиновой фазы, структура молочных желез характеризовалась перестройкой по типу фиброзно-кистозной мастопатии. Для данных пациенток были характерны жалобы на различные по интенсивности боли в области молочных желез за 7-10 дней до менструации, что являлось признаками наличия у них отежной формы предменструального синдрома. Сведения о перенесенных заболеваниях представлены в табл.6.

Подавляющее большинство обследованных пациенток перенесли в детском возрасте инфекционные заболевания (84,1%), такие как ветряная оспа, краснуха, корь, скарлатина, эпидемический паротит и другие. Кроме перенесенных детских инфекций наиболее распространенную экстрагенитальную патологию составили заболевания почек и мочевыводящих путей (16,6%), органов пищеварения (43,3%). Необходимо отметить, что статистически достоверных различий в частоте экстрагенитальной патологией между исследуемыми группами не выявлено. Следовательно по наличию экстрагенитальной патологии как фактора, влияющего на развитие и течение менструальной функции рассматриваемые группы идентичны.

Данные о сопутствующей экстрагенитальной патологии приведены в табл.7.

**Таблица 7. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания**

Заболевания	Количество больных	
	Абс.ч.	%
Хронические заболевания органов пищеварения	52	43,3
Заболевания сердечнососудистой системы	44	36,6
Хронические заболевания уха, горла, носа	38	31,6
Хронические заболевания органов дыхания	29	24,1
Заболевания мочевыделительной системы	20	16,6
Нарушения жирового обмена	17	14,1

**Таблица 8. Характеристика жалоб пациенток с синдромом лютеиновой недостаточности**

Показатели	Число больных			
	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	%	Абс.ч.	%
Нарушения менструального цикла	45	56,2(45,16 -67,34)	24	60(44,51-75,49)
Самопроизвольный выкидыш	14	17,5(9,00-26,00)	8	20(7,35-32,65)

Бесплодие:				
первичное	38	47,5(36,33-58,67)	16	40(24,51-55,49)
вторичное	13	16,2(8,00-24,50)	9	22,5(9,29-35,70)
Неврологические нарушения	64	80(71,05-88,94)	27	67,5(52,69-82,31)

Исходя из этих данных видно, что наиболее часто сопутствующую патологию составляют заболевания желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. Весьма высок процент воспаления аппендикса, а так же хронического тонзиллита в анамнезе обследуемых женщин, что напрямую говорит о снижении клеточного и гуморального иммунитета.

Основными жалобами пациенток II Группы при первичном обращении к врачу, как видно из табл. 3.9 были:

- первичное или вторичное бесплодие
- самопроизвольные выкидыши
- нарушения менструального цикла
- различные дисцефальные жалобы (головные боли, головокружения, нарушения сна, нервозность и т.д.).

Роды имели в анамнезе всего 45 (37,5%) пациенток, 54 (45%) больных страдали первичным бесплодием. Первая беременность закончилась искусственным абортom, выкидышем или неразвивающейся беременно-

стью у 35 (29,1%) обследованных. Невынашивание беременности отмечено у 19 (15,8%) пациенток.

Обращает на себя внимание, что у больных имелись выраженные нарушения репродуктивной системы, обусловленные нарушением менструальной функции преимущественно по типу олигоменореи, первичным бесплодием или невынашиванием беременности в I триместре.

Нарушение генеративной функции отмечено у 76(63,3%) пациенток обеих групп, страдавших первичным или вторичным бесплодием. Длительность бесплодия в отдельных клинических группах представлена в табл. 3.10.

Как видно из таблицы, в обеих группах преобладают пациентки с первичным бесплодием. Максимальное количество пациентов страдают бесплодием до трех лет, что связано с длительным нарушением менструального цикла.

**Таблица 9. Длительность бесплодия у обследуемых больных**

Нарушение МЦ Группы	До 3-х лет		От 3 до 6 лет		Свыше 6 лет		Всего наблюдений	% от общего числа
	Абс.	M ±m (%)	Абс.	M±m (%)	Абс.	M±m (%)		
Контрольная	11	27,5± 7,06 13,38-41,62	6	15±5,65 3,71-6,29	5	12,5±5,23 2,04-22,96	40	33,33
Основная	28	35±5,33 24,34-45,66	18	22,5±4,67 13,16-31,84	8	10±3,35* ^ 3,29-16,71	80	66,67
Всего	39	32,5±4,28 23,95-41,05	24	20±3,65 12,70-27,30	13	10,83±2,84 5,16-16,51	120	100

Примечание: Статистическая значимость : между от 3 до 6 лет и свыше 6 лет в основной группе \*-p<0,05; между до 3 лет и свыше 6 лет в основной группе ^-p<0,001.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа клинических группне было установлено различия по возрасту, месту проживания, социальному положению, паритету и экстрагенитальной патологии, что позволило сделать вывод о том, что клинические группы сопоставимы между собой.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зенкина В.Г. и др. Современные представления об интраорганной регуляции фолликулогенеза в яичнике // Современные проблемы науки и образован., 2012, №2,с. 56-60.
2. Alba P. et al. Premenstrual syndrome and dysphoric premenstrual syndrome // Vertex. 2014. Vol. 25 (117). p.370-376
3. Уварова Е.В. Буралкина Н.А. Современные представления о репродуктивном

здоровье девочек // Репродуктивное здоровье детей и подростков, 2010, № 2, с.36-38

4. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия // Пробл. Репродукции, 2008, №4, с.62-65.

5. De Carvalho B.R., Rose A.C., Silva E. et al. Increased basal FSH levels as predictors of poor quality follicles in women with endometriosis // International Journal of Obstetrics and Gynecology, 2010, vol.110, № 3. p.208-212

6. Boyle J.A. et al. Irregular menstrual cycles in a young woman // C.M.A.J., 2014, vol.186, (11), p.850-852

**SUMMARY**

**Analysis of clinical and laboratory parameters in patients with luteal phase deficiency**

**H.F.Bagirova, Z.V.Abbasova**

**Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology-II, Baku**

The aim of this work was to study the clinical and laboratory parameters in patients with luteal phase deficiency. We observed 120 women with ovarian hormone deficiency. All the women were divided into two clinical groups. The main group consisted of 80 patients, the control group- 40 patients. In a comparative analysis of clinical group it was found differences by age, place of residence, social status, parity and extragenital pathologies that led to the conclusion that the clinical groups comparable.

Поступила: 02.03.2016

**Особенности иммунологических и функциональных показателей при различных формах бронхиальной астмы у детей**

**И.А. Мустафаев, А.Н. Искендерова, А.В.Алхасова**

*Научно-исследовательский институт легочных болезней, г. Баку*

Среди заболеваний аллергического генеза, встречающихся у детей, примерно 50-70% приходится на бронхиальную астму (БА) [1,2,5]. Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных заболеваний, которым в мире страдает 1,5-30% детского населения [4]. Рост бронхиальной астмы (БА), отмечаемый за последние годы, связан в значительной мере с загрязнением окружающей среды. По мнению многих авторов, наиболее чувствительным маркером загрязнения атмосферного воздуха является бронхиальная гиперреактивность (БГР) [8,9]. Она наблюдается у всех больных БА в период обострения и у 80% в период ремиссии. Ведущую роль в патогенезе БА играют IgE-опосредованные аллергические реакции. К иммунологическим тестам диагностики БА относятся изучение концентрации общего и специфического IgE, постановка кожных скарификационных проб с аллергенами растительного и животного происхождения [3,6]. В постановке диагноза БА, особенно на ранних этапах ее развития, существенное

значение имеет исследование параметров, характеризующих состояние функции внешнего дыхания (ФВД), снижение показателя объема форсированного выдоха (ОФВ1), Форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также уменьшение скоростных показателей потока выдыхаемого воздуха (МОС25, МОС50, МОС75) [3,5,8].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Оценить степень атопии и функцию внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей в зависимости от формы патологии и стадии заболевания

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ/** Было обследовано 68 детей с бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 4 до 15 лет. Мальчиков- 49, девочек-19. Для определения аллергического генеза заболевания проводилась оценка процентного содержания эозинофилов в периферической крови и уровня иммуноглобулина Е (IgE) методом иммуноферментного анализа. Функция внешнего дыхания (ФВД) изучалась методом спирометрии на аппарате «Пневмоскрин» у детей,

старше 5 лет, т.к. дети младшего возраста не могли выполнить задания по форсированному дыханию. Определялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), пиковая скорость выдоха (ПСВ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), скоростные показатели потока выдыхаемого воздуха (МОС25, МОС50, МОС75).

Проверка статистически значимых различий между периодом обострения и ремиссии проводилась с использованием критерия Стьюдента для связанных выборок. Для проверки согласованности выборочных распределений с нормальным использовался Критерий Колмогорова. Во всех случаях применения статистических критериев нулевая гипотеза отклонялась при р-значениях меньших 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Больные были распределены в группы в зависимости от тяжести течения заболевания и

формы патологии. Как видно из таблицы 1 наибольшую группу составили дети с сочетанной формой патологии. Отмечалось в основном сочетание атопических механизмов (пылевая, пыльцевая, пищевая, грибковая сенсibilизация) с инфекционными, среди которых наиболее часто встречающимися были острая вирусная респираторная инфекция (78%) и Chlamidiae pneumoniae (22%). Причем, хламидийная инфекция наиболее часто выявлялась у больных со среднетяжелым сочетанным течением заболевания и у 2-х детей с тяжелым течением атопической и сочетанной БА. В 2% случаев имело место сочетание поливалентной атопии с аспириновой формой БА, при котором ведущим патогенетическим механизмом является неиммунное воспаление, индуцированное лейкотриенами и имеющее среднетяжелое течение.

**Таблица 1 Распределение больных в зависимости от тяжести течения и формы патологии**

Форма БА \ Тяжесть течения	Атопическая (n=27)	Сочетанная (n=40)	Неиммунная (n=1)
Легкое	11	15	0
Среднетяжелое	15	24	1
Тяжелое	1	1	

Изучение уровня IgE выявило высокую его концентрацию в период обострения и нормализацию в фазе ремиссии. При атопической БА концентрация IgE находилась в пределах 268,4±5,4 в фазе обострения и 96,3±3,2 в стадии ремиссии. Уровень IgE при сочетанной форме был несколько ниже в стадии обострения, чем при атопической: (181±4,2 при p<0,01 и 89±3,5) соответственно. Указанный факт свидетельствует, что в патогенезе сочетанной формы участвуют и неиммунные механизмы (вирусная, хламидийная инфекция). Независимо от формы БА основным клиническим проявлением за-

болевания является бронхообструктивный синдром (БОС), выразившийся в экспираторной одышке, кашле, свистящем дыхании, дистанционных хрипах, втяжении межреберной мускулатуры. Спирографическое исследование функции внешнего дыхания проводилось как в период обострения, так и в ремиссии. Однако, проводить сравнение показателей ФВД в зависимости от степени тяжести заболевания не представилось возможным из-за небольшого числа больных в группах, что привело бы к статистической ошибке.

**Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от формы БА среднетяжелого течения**

Нозология \ ФВД	БА атопическая обостр	БА атопическая ремис.	БА сочетанная обостр.	БА сочетанная ремис.
ФЖЕЛ	80,5± 0,3	<b>94,3±0,2</b>	85,6±1,2*	<b>95,7±0,4*</b>
ОФВ1	65,5±1,2	<b>79,4±1,4</b>	66,4±1,1*	<b>86,0±1,0*</b>
МОС 75	43,6±0,3	<b>66,3±0,9</b>	42,0±1,1	<b>64,1±0,9*</b>

МОС50	44,4±0,4	<b>66,0±0,6</b>	43,9±1,6	<b>66,3±1,5*</b>
МОС25	46,3±0,4	<b>79,4±0,7</b>	44,0±1,5	<b>74,5±1,3*</b>

Примечание: \*- отмечена достоверность различий между группами при  $p < 0,001$ ; Жирным шрифтом отмечена достоверность различий внутри данной группы при  $p < 0,001$

ФЖЕЛ- максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после максимального выдоха, является одним из информативных показателей обструкции. Как видно из таблицы отмечается достоверная нормализация изначально сниженной ФЖЕЛ в обеих группах (94,3±0,2 и 95,7±0,4 при  $p < 0,001$  соответственно). ОФВ1- объем воздуха, который может выдохнуть человек за первую секунду при форсированном выдохе. В постприступном периоде отмечается достоверное улучшение этого показателя, наиболее выраженное в группе больных с сочетанной формой БА (79,4±1,4 и 86,0±1,0 при  $p < 0,001$ ). Анализ скоростных показателей выявил неравномерность уменьшения объемной скорости потока воздуха при форсированном выдохе что является индикатором степени бронхиальной обструкции. Объемные скорости форсированного выдоха (МОС25-75) являются важными показателями для оценки состояния мелких бронхов. Определелись значительные снижения указанных показателей в период обострения заболевания в обеих группах. Максимальный поток в середине форсированного выдоха (МОС50)- максимальная скорость потока воздуха при выдохе половины ФЖЕЛ также был значительно снижен (44,4±0,4 и 43,9±1,6 при  $p < 0,001$ ) в фазе обострения с полной нормализацией в период ремиссии (66,0±0,6 и 66,3±1,5 при  $p < 0,001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, изучение аллергического генеза заболевания показало, что концентрация IgE при атопической форме БА достоверно выше, чем при сочетанной, что указывает на роль других немунных механизмов на развитие обострения болезни. Оценка показателей функции внешнего дыхания при атопической и сочетанной форме БА не выявило каких либо особенностей в скоростных показателях в зависимости от формы болезни. Исследование показало, что степень вентиляционных нарушений находится в прямой пропорциональной

зависимости от степени тяжести течения заболевания

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Allahverdiyeva L.İ. Uşaqlarda bronxial astmanın və allerqik rinitin İSAAC Beynəlxalq sorğunun istifadəsi ilə aşkar olunmasının effekti // Sağlamlıq, 2003, №3, s.29-32
2. Аллаhverдиева Л.И., Эюбова А.А., Кабулов Г.Г. Распространенность бронхиальной астмы у детей / Azərb. Tibb Jurnalı, 2008, №1, s.22-25
3. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия, 2005, №4, с.94-104
4. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики. Национальная программа. 2-е изд. М.: Издательский дом «Русский врач», 2006, 100 с.
5. Əyyubova A.Y., Allahverdiyeva L.İ., Səfəraliyeva Ə.S., Gəbulov H.H. Azərbaycanca məktəblilər arasında allergik xəstəliklərin epidemioloji və klinik-immunoloji aspektlər // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, 2005, №1, s. 13-17
6. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лунина О.Ф., Баяндина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Рос. Вестн. перинатол. и педиатрии, 2000, №6, с.25-29
7. Alfin G.V., Santyago M., Tsirilakis K. et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity // Ped.pulmon. 2014, vol.49, Issue 1, p. 8-14
8. Behrens T. Allergic disease and the pre- and perinatal environment // Eur. J. Epidemiol., 2003, vol.18, No.8, p.739-741
9. Warner J.O. The early life origins of asthma and related allergic disorders // Arch Dis Child, 2004, vol.89, p.97-102

#### SUMMARY

**Features of immunological and functional indicators in various forms of bronchial asthma in children**

**İ.A. Mustafayev, A.N. İskenderova, A.V. Alxasova**

**Scientific-Research Institute**

**of Lung Diseases, Baku**

Assess the degree of atopy and respiratory function in asthma in children depending on the form and stage of disease. 68 patients with asthma were under the observation in age from 4 to 15 years. The levels of immunoglobulin E was studied by enzyme immunoassay. External respiration function was studied by spirometry and determined the forced vital capacity forced

expiratory volume, the speed of exhaled air flow indicators (MOS25, MOS50, MOS75). IgE concentration in atopic form of bronchial asthma was significantly higher than in the combined one. Degree of ventilation violations is in direct proportion to the severity of the disease.

Поступила: 21.04.2016

**Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста**

**Ю.С. Синельников\*\*, Э.Н. Гасанов\*\*\*, И.А. Сойнов\*, Ф.А. Мирзазаде \*\*\***

*\* Новосибирский Научно-Исследовательский Институт Патологии Кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России*

*\*\* ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Пермь*

*\*\*\* Научный Центр Хирургии им. академика М.А. Топчибашова Минздрава Азербайджана, г.Баку*

Коарктация аорты составляет от 5% до 10% от всех врожденных пороков сердца и часто ассоциируется с другими врожденными аномалиями, такими, как гипоплазия дуги аорты[1,2]. С первых операций по устранению коарктации аорты, выполненными Crafoord более 70 лет назад [3], непосредственные результаты лечения были значительно улучшены. Однако отдаленные результаты нельзя назвать удовлетворительными, клинические проблемы, которые могут сохраняться после коррекции коарктации аорты, включают рекоарктацию, персистирующую артериальную гипертензию, аневризмы аорты и цереброваскулярных сосудов, а также раннюю ишемическую болезнь сердца [4]. Существует мнение, что высокую распространенность осложнений с выбранной методикой коррекции и вариантом формирования анастомоза [5-7]. Предпочтение отдается вариантам аортопластики, исклю-

чающим применение чужеродных материалов для сохранения потенциала роста нативной аорты и снижению частоты отдаленных осложнений. Однако даже среди методик реконструкции дуги собственными тканями частота осложнений остается высокой [1,6-8]. В настоящее время нет проспективных, рандомизированных исследований однозначно доказывающих преимущество того или иного способа коррекции коарктации аорты с гипоплазией дистальной части дуги аорты. Целью нашего проспективного исследования явилось сравнение 2-х методов: модифицированной реверсивной пластики и «extended» анастомоза.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В представленном пилотном рандомизированном исследовании выполнена оценка результатов хирургического лечения 54 пациентов первого года жизни с коарктацией и гипоплазией дистальной части дуги

аорты, которые перенесли оперативное лечение в клинике ННИИПК им. акад. Мешалкина за период с 2013 по 2014 гг. Реконструкция дуги выполнялась двумя методами: с использованием модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии (27 пациентов) и с помощью «extended» анастомоза (27 пациентов) (рис 1). Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие было получено от всех родителей, и все данные были обработаны в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 года.

Критерии включения: наличие коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дистальной части дуги аорты, коррекция которой возможна без искусственного кровообращения.

Критерии исключения:

- Отказ больного от участия в исследовании;
- Пациенты с выраженной гипоплазией проксимальной дуги аорты;

- Пациенты с унiventрикулярной гемодинамикой;
- Возраст на момент операции старше 12 месяцев;
- Гемодинамический значимый порок аортального клапана;
- Коарктация аорты в сочетании с другими врожденными пороками сердца, требующие коррекции в условиях искусственного кровообращения;
- Дооперационная патология почек и надпочечников.

Первичная конечная точка была персистирующая артериальная гипертензия.

Вторичные конечные точки были: реоперация, эластические свойства аорты, геометрия дуги.

Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в Таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе и площади поверхности тела, удельному весу фиброэластоза.

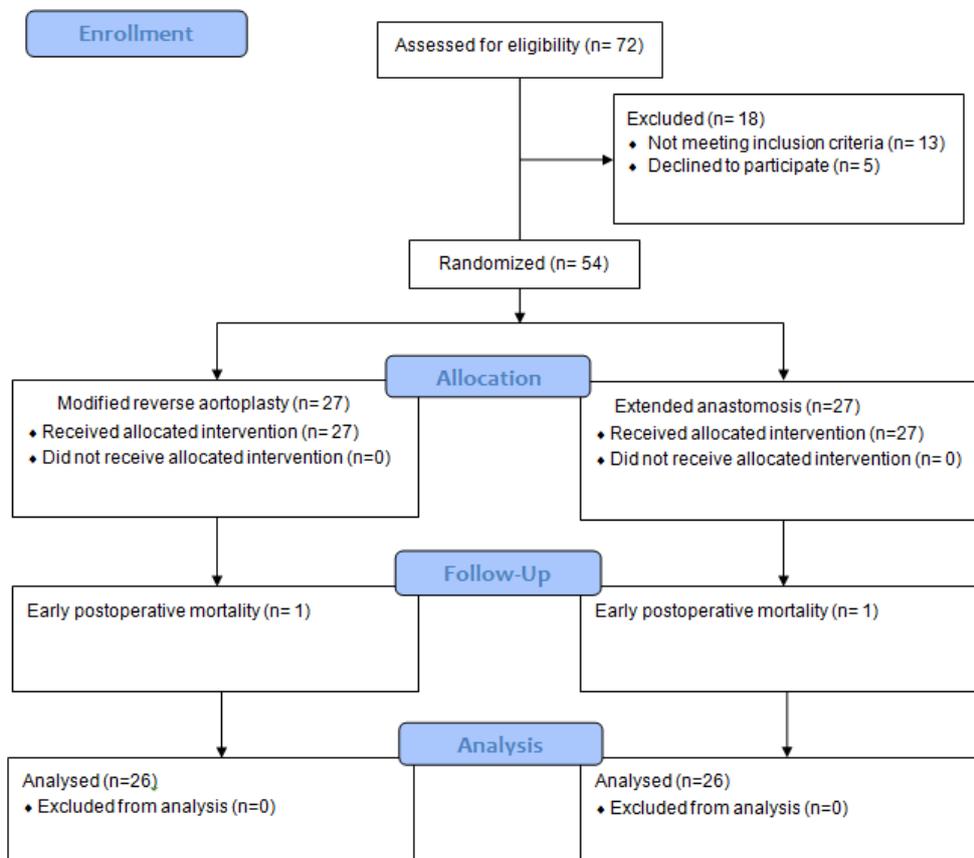


Рис. 1. Дизайн исследования

**Таблица 1. Клинико-демографические характеристики. Представлена медиана (25; 75 перцентиль) или числовой показатель (%)**

Характеристики	MRA (n=27)	ЕЕА(n=27)	p
Возраст (дни)	63,61 (9;96)	67,55 (21;94)	0,85
Рост (см.)	55,62 (50;58)	56,33 (51;59)	0,91
Вес (кг.)	3,95 (3,2;4,2)	4,51 (3,2;5,1)	0,11
Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	0,24 (0,21;0,26)	0,25 (0,21; 0,29)	0,35
Половое распределение n (%)	М-15 (57,7%) Ж-11 (42,3%)	М-20 (76,9%) Ж-6 (23,1%)	0,08
Фиброэластоз эндокарда	4 (14,8%)	7 (25,9%)	0,31

Примечание: Кг- килограммы, м<sup>2</sup>-метр квадратный, см- сантиметры.

Все пациенты проходили стандартное эхокардиографическое исследование. Диагноз «коарктация и гипоплазия дистальной части дуги аорты» устанавливался в том случае, если отклонение Z score перешейка или дистальной дуги аорты составляло  $\leq -2$ . [9].

В послеоперационном периоде через 12 месяцев выполнялось МСКТ исследование для исключения рекоарктации и аневризм аорты. Диагноз аневризмы аорты устанавливался, если диаметр аневризмы превышал диаметр нисходящей аорты на уровне диафрагмы в 1,5 раза.

Ремоделирование дуги аорты оценивались по предложенному методу Оу и соавторов [10].

Кроме того, с помощью ЭХОКГ производились вычисления массы миокарда левого желудочка, согласно рекомендациям Американской национальной образовательной программы по изучению повышенного АД  $MMJЖ (г) = 0,8 \times [1,04 \times (TMЖП + TЗСЛЖ + KДР)^3 - KДР^3] + 0,6$  по формуле Devereux et al [11].

Индекс массы миокарда рассчитывался путем деления массы миокарда левого желудочка на площадь поверхности тела.

Эластические свойства аорты оценивались с помощью трансторакального ЭХОКГ с использованием приборов Vivid 7 (США) или General Electric's Vingmed Ultrasound (США) в М-режиме на двух уровнях: 1- проксимальный отдел восходящей аорты- на 5 мм выше синотубулярного гребня, 2- нисходящая брюшная аорта, проксимальнее чревного ствола. Курсор устанавливался строго перпендикулярно линии, пересекаю-

щей центральную линию аорты. Производились измерения максимальных и минимальных размеров движения стенки аорты.

Оценивались два показателя: растяжимость (D) и индекс ригидности стенки Ао (SI) [12,13].

Индекс растяжимости (D) =  $((A_s - A_d)/(A_d \times (P_s - P_d) \times 1333) \times 10^7 (10^{-3} \text{кПа}^{-1})$

Индекс ригидности (SI) =  $(\ln(P_s/P_d))/(D_s - D_d)/D_d$ , где:

$$A = (D/2)^2 \times \pi;$$

A<sub>s</sub> и A<sub>d</sub> - площадь в систолу и диастолу в мм<sup>2</sup>;

P<sub>s</sub> и P<sub>d</sub>- АД систолическое и диастолическое в мм рт.ст.

Параллельно производилось измерения артериального давления на правой руке и правой ноге с помощью автоматизированного осциллометрического устройства Philips (Нидерланды) с педиатрической манжетой с радиусом от 7,1-13,1 см и от 14-21 см. Измерения проводились трижды после небольшого отдыха, следуя международным рекомендациям[14], средняя величина этих измерений использовалась для расчетов. Измерения эластических свойств аорты проводили два опытных ЭХОКГ специалиста.

Артериальная гипертензия устанавливалась после трехкратного измерения артериального давления на приеме у детского кардиолога и подтверждалась с помощью суточного мониторирования артериального давления. Критерием диагностики артериальной гипертензии являлось повышение средних значений САД и/или ДАД выше 95-го перцентиля распределений этих параметров для соответствующих ростовых показа-

телей в соответствии с всемирными рекомендациями «National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents» [14]. Оперативное лечение выполнялось двумя опытными хирургами.

После катетеризации с целью мониторинга артериального давления правых лучевой и бедренной артерий, пациента укладывали на правый бок. Выполнялась заднебоковая торакотомия по 3-му межреберью. Осуществлялась мобилизация нисходящей аорты, дуги аорты до брахиоцефального ствола, а также на протяжении 3-4 см выделялась левая подключичная артерия. Открытый артериальный проток лигировался у легочного конца. Аортальные зажимы накладывались следующим образом: проксимальный сразу после отхождения брахиоцефального ствола, дистальный на нисходящую аорту на 2-3см ниже суженного участка аорты.

У 27 пациентов выполнялся «extended» анастомоз [1], и у 27 пациентов формирование расширенного косоанастомоза под дугу было дополнено реверсивной пластикой дистальной дуги лоскутом левой подключичной артерии [15].

Анализ данных хирургического лечения проводился с помощью программы «Stata

13» (StataCorp LP). Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), если не указаны другие. Качественные переменные представлены в виде чисел (%). Использовались тесты Манн-Уитни, критерии хи-квадрат или Фишера для межгрупповых сравнений. Анализ выживаемости в отношении свободы от возврата артериальной гипертензии и рекоарктации аорты проводился с применением метода Каплана-Мейера. Для сравнения двух кривых выживаемости использовался лог-ранк тест. Для выявления предикторных переменных в отношении бинарных исходов использовались простая и множественная логистическая регрессия. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до наступления неблагоприятного события. Уровень значимости для всех используемых методов установлен как  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сразу после хирургической коррекции градиент давления (правая лучевая- бедренная артерия) отсутствовал. Остальные интраоперационные данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Интраоперационные характеристики. Представлена медиана (25; 75 процентиль)**

Показатель	MRA (n-27)	ЕЕА (n-27)	p
Общая окклюзия аорты (мин)	18 (15;20)	13 (10;15)	0,04
Кровопотеря (мл/кг)	3,79 (2,53;5,06)	3,59 (2,41;4,24)	0,62
Инфузионная терапия (мл/кг)	7,46 (4,98;9,51)	7,22 (5,11,9;37)	0,51
Диурез (мл)	58,42 (52;64)	61,11 (54;65)	0,32

Примечание: Мин – минуты; мл- миллилитры; мл/кг - миллилитры на килограмм.

**РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.** В раннем послеоперационном периоде было 2 (3,7%) случая летального исхода, по одному в каждой группе ( $p > 0,99$ ). Это были недоношенные новорожденные пациенты поступившие в критическом состоянии, у которых развился некротический энтероколит.

Послеоперационные осложнения представлены в Таблице 2. Самым частым и специфичным осложнением послеоперационно-

го периода явилась парадоксальная гипертензия, которая была значительно выше в группе с «extended» анастомозом -66,6% против 37% у пациентов с реверсивной пластикой подключичным лоскутом ( $p = 0,048$ ). Многофакторный регрессионный анализ выявил, что увеличение возраста пациента до момента операции на каждые 10 дней повышает риск возникновения парадоксальной гипертензии в 1,27 раз (ОШ (95% ДИ) 1,27 (1,06-1,4)  $p = 0,012$ ). Частота прочих осложне-

ния статистически достоверно не отличалась между группами.

**Таблица 2. Ранние послеоперационные осложнения.**

Представлена медиана (25; 75 процентиль) или числовой показатель (%)

Характеристика	MRA (n-27) (%)	ЕЕА (n-27) (%)	P
Сердечная недостаточность, n (%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	0,56
Почечная недостаточность, n (%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)	>0,99
Полиорганная недостаточность, n (%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)	0,3
Некротический энтероколит, n (%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	>0,99
Пневмония, n (%)	2 (18,5%)	2 (18,5%)	>0,99
Хилоторакс, n (%)	0 (0%)	1 (3,7%)	0,32
Компрессия бронха, n (%)	0 (0%)	1 (3,7%)	0,32
Парадоксальная гипертензия, n (%)	10 (37%)	18 (66,6%)	0,048

При оценке параметров дуги аорты в раннем послеоперационном периоде Z score проксимальной дуги аорты в группе реверсивной пластики составил -0,8 (-1,2; -0,5), в группе «extended» анастомоза -0,75(-1,2; -0,4) (p=0,97). Показатели Z score дистальной дуги аорты достоверно отличались между

группами: в группе с реверсивной пластикой показатель составил 0,43 (0;1), в группе «extended» анастомоза 0,15 (-0,9;0,5) (p=0,005).

**Эластические свойства аорты.** Основные показатели эластических свойств в различные сроки наблюдения представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Эластические свойства восходящей и нисходящей аорты.**

Характеристики		MRA (n-26)	ЕЕА (n-26)	p
Восходящая аорта				
До операции	Ригидность	4,45 (3,9;4,9)	4,45 (3,7;5)	0,91
	Растяжимость	47,85 (43;54)	47 (40;54)	0,76
После операции	Ригидность	2,52 (2,3;2,9)	2,61 (2,3;3,1)	0,38
	Растяжимость	87,51 (70;97)	82,43 (66;97)	0,42
6 месяцев	Ригидность	2,75 (2,2;3,3)	3,34 (2,8;3,7)	<0,01
	Растяжимость	82,44 (62;100)	61,71 (54,5;73)	<0,01
12 месяцев	Ригидность	3,35 (3;3,95)	3,85 (3,1;4,3)	<0,01
	Растяжимость	66,23(55;76)	53,72 (45;64)	<0,01
24 месяца	Ригидность	3,55 (3;4,3)	4 (3,5;4,4)	0,04
	Растяжимость	59,30 (46;68)	49,21 (42;57)	<0,01
Нисходящая аорта				
До операции	Ригидность	2 (1,6;2,3)	1,93 (1,6;2,2)	0,22
	Растяжимость	151 (131;165)	148 (138;159)	0,54
После операции	Ригидность	1,92 (1,5;2,1)	1,83 (1,6;2)	0,22
	Растяжимость	118,53 (96;136)	125,91 (109;147)	0,32
6 месяцев	Ригидность	2,14 (1,9;2,4)	2,22 (2;2,4)	0,19
	Растяжимость	108,86 (85;126)	91,34 (82,5;99,5)	0,02
12 месяцев	Ригидность	2,32 (2;2,6)	2,55 (2,3;2,75)	0,02
	Растяжимость	94,52 (85;102)	83,51 (71;95)	0,03
24 месяца	Ригидность	2,41 (2,2;2,6)	2,48 (2,2;2,6)	0,95
	Растяжимость	88 (80;96)	83,72 (73;88)	0,41

Из таблицы 3, видно, что показатели ригидности и эластичности в прекоарктационном участке аорты через 6, 12, 24 месяца до-

стоверно отличались между группами. В посткоарктационном участке аорты отличались показатели ригидности и растяжимости через 12 месяцев, а также показатель растя-

жимости через 6 месяцев, и не было отличий через 24 месяца.

**ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ.** Послеоперационный период наблюдения составили 25 (21;30) месяцев. При оценке ЭХО кардиографических параметров через 12 месяцев индекс массы миокарда в группе модифицированной реверсивной пластики составил 49,3 (44;59,5), в группе «extended» анастомоза 62,8 (52;73) ( $p=0,006$ ).

При оценке дуги аорты через 12 месяцев Z score проксимальной дуги аорты у пациентов с модифицированной реверсивной пластики составил -0,39 (-0,9; 0), в группе «extended»

анастомоза -0,31(-0,8; 0) ( $p=0,7$ ). Z score дистальной дуги аорты также не отличались между группами: в группе с реверсивной пластикой показатель составил 0,66 (-0,1;1,2), в группе «extended» анастомоза составил 0,39 (-0,1;0,9) ( $p=0,2$ ).

Ремоделирование дуги аорты оценивалась с помощью МСКТ исследования через 23 (20;27) месяца после операции. При исследовании ремоделированных дуг аорты, готическую дугу имели 4 (15,3%) пациента с «extended» анастомозом, в то время как в группе модифицированной реверсивной пластики случаев готической дуги не отмечено ( $p=0,01$ ). Амбразурную дугу имели 9 (34,6%) пациентов с модифицированной реверсивной пластикой и 8 (30,7%) пациентов с «extended» анастомозом ( $p=0,7$ ). Романическую дугу имели 17 (65,4%) пациентов в группе модифицированной реверсивной пластики и 14 (53,85%) пациентов в группе «extended» анастомоза ( $p=0,2$ ).

Осложнения в отдаленном периоде имелись у 15 пациентах (28,8%).

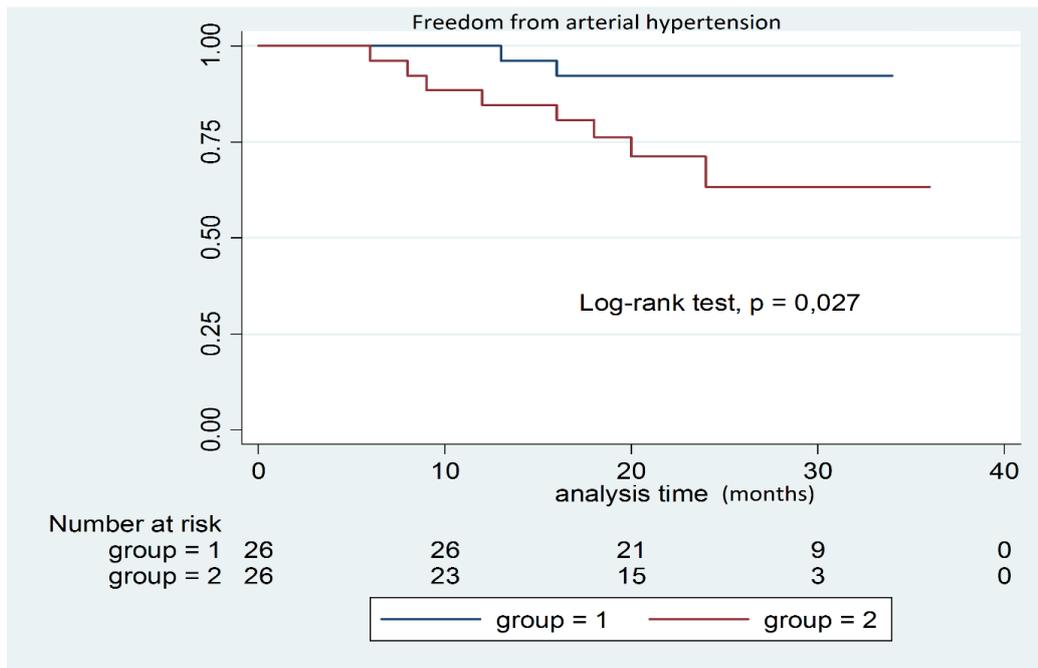
Стеноз устья сонной артерии и окклюзия подключичной артерии встречались у одного маловесного пациента ((1,8 кг) 3,8%) в группе модифицированной реверсивной пласти-

кой ( $p=0,3$ ). Стеноз сонной артерии был успешно устранен путем баллонной дилатации. Реканализация подключичной артерии не выполнялась, а оценка функции левой верхней конечности не выявила отклонений в росте и её функции.

Возникновение аневризм аорты были зафиксированы в 2-х случаях (7,7%). Все случаи приходились на группу пациентов с реверсивной пластикой. При анализе аневризм аорты не выявлено достоверной разницы между группами ( $p=0,15$ ).

Рекоарктация аорты в отдаленном периоде наблюдалась у 3(5,7%) пациентов. Среди пациентов после модифицированной реверсивной пластики рекоарктация наблюдалась у одного (3,8%) пациента, в группе «extended» анастомоза у двоих (7,7%) пациентов ( $p=0,5$ ). Единственным фактором риска рекоарктации аорты был малый вес пациента ОШ (95% ДИ) 0,016 (0,001-0,51),  $p=0,047$ . Все случаи рекоарктации были устранены путем баллонной ангиопластики.

Самым частым осложнением отдаленного периода явилась артериальная гипертензия, которая имела у 19,2% пациентов. В группе модифицированной реверсивной пластики артериальную гипертензию имели 2 (7,7%) пациента, в группе «extended» анастомоза 8 (30,8%) пациентов ( $p=0,03$ ). Артериальная гипертензия, требующая приема лекарственных препаратов, выявлена у 4 (15,4%) пациентов в группе «extended» анастомоза, в то время как в группе модифицированной реверсивной пластики такие пациенты отсутствовали ( $p=0,02$ ). Остальные пациенты имели скрытую артериальную гипертензию: в группе модифицированной реверсивной пластики- 2 (7,7%) пациента, в группе «extended» анастомоза- 4 (15,4%) пациента ( $p=0,2$ ). Оценка свободы от артериальной гипертензии проводилась по методу Kaplan-Meier (рис.1).



**Рис. 2. Оценка свободы от артериальной гипертензии проводилась по методу Kaplan-Meier**

Факторы риска артериальной гипертензии представлены в таблице 4.

Одним из факторов риска, который влиял на персистенцию артериальной гипертензии являлся фиброэластоз. Каждый случай фиброэластоза повышал риск возникновения артериальной гипертензии в 211,8 раз. Вторым

фактором риска являлась ригидность стенки восходящей аорты в период наблюдения 12 месяцев. Выявлено, что на каждую единицу индекса ригидности стенки восходящей аорты шанс развития артериальной гипертензии увеличивался в 28,5 раз.

**Таблица 4. Однофакторный и многофакторный анализ Кокса для артериальной гипертензии**

Признаки	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
ЕЕА группа по отношению к группе МРА.	4,81(1,02;22,7)	0,047	-	-
Фиброэластоз	25,4(4,8;135)	0,0001	211,8(4,4;1013)	0,007
Z Дист. Дуги аорты 12 мес.	0,33 (0,13;0,79)	0,013	-	-
Ригидность восх. Аорты 1 год	12,5(3,8;40,9)	0,0001	28,5(2,3;342)	0,032
Растяжимость восх. Аорты 1 год	0,86(0,81;0,92)	0,0001	-	-
Готическая дуга	24 (6,2;92,9)	0,0001	-	-
Инд.массы миокарда (0,1 ед.)	1,4(1,2;1,7)	0,0001	-	-

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Достижения в области интенсивной терапии, анестезиологического обеспечения у новорожденных пациентов и младенцев с коарктации аорты позволяет выполнить любой метод хирургической коррекции коарктации аорты с минимальной

летальностью [16,17]. Тем не менее, по-прежнему остается много споров о выборе метода хирургической коррекции коарктации аорты, где учитывается не только летальность, но и отдаленные осложнения, та-

кие, как артериальная гипертензия, реконструкция и аневризмы аорты [2,8].

В нашем проспективном, рандомизированном исследовании мы впервые сравниваем две хирургические техники для коррекции коарктации и гипоплазии дистальной дуги аорты: модифицированную реверсивную пластику и «extended» анастомоз.

Госпитальная летальность в нашем исследовании составила 3,7% in each group, что сопоставимо с другими многими исследованиями [2,16,17]. Основной причиной летального исхода явился некротический энтероколит у маловесных детей, который развился на 3 сутки после операции у пациента с модифицированной реверсивной пластикой и на 5 день у пациента с «extended» анастомозом соответственно. На аутопсии у обоих пациентов выявлен тотальный некроз тонкого и толстого кишечника.

В раннем послеоперационном периоде у 54% пациентов наблюдалась парадоксальная гипертензия, которая была выше у пациентов с «extended» анастомозом 66% по сравнению с 37% детей с модифицированной реверсивной пластикой. В разных возрастных когортах парадоксальная гипертензия встречается в 56-100% случаев [18,19]. Основными причинами повышения артериального давления в первые 24-48 часов являются измененный барорефлекс, высокий уровень в крови катехоламинов и ангиотензина [18,19]. В нашем исследовании основным фактором риска парадоксальной гипертензии являлся возраст пациента, поэтому ранняя хирургическая коррекция может снижать частоту парадоксальной гипертензии.

Резидуальная артериальная гипертензия в отдаленном периоде после 24 часового мониторинга имела у 19,2% пациентов. Высокий процент (18-50%) артериальной гипертензии отмечен во многих исследованиях [4-7], в том числе и O'Sullivan, который как и мы анализировал результаты хирургического лечения коарктации аорты у пациентов, оперированных в возрасте до 12 месяцев [20]. Мы установили, что 11,5% пациентов от общей когорты больных имели скрытую артериальную гипертензию и лишь 7,7% пациентов имели стойкую гипертензию, требующую приема гипотензивных препаратов.

Nager и коллеги [21] в своем исследовании продемонстрировали несколько иные результаты (25% стойкую гипертензию и 10% скрытую гипертензию), однако их когорта больных включала как детей раннего возраста, так и взрослых пациентов. Мы считаем, что данный факт можно связать с ростом ребенка, когда скрытая артериальная гипертензия может переходить в стойкую форму. Этому может способствовать ремоделирование дуги аорты или прогрессирующее снижение упруго-эластических свойств стенки аорты [10,12,13].

Ряд авторов отмечает, что риск развития резидуальной артериальной гипертензии в отдаленном периоде зависит от техники формирования анастомоза [6,7,17]. В нашем исследовании пациенты с «extended» анастомозом имели более высокий процент развития резидуальной артериальной гипертензии в отдаленном периоде, в сравнении с группой реверсивной пластики, 30,8% против 7,7%. Высокая частота артериальной гипертензии (21-35%) после «extended» анастомоза продемонстрирована во многих исследованиях [5-7], в то время как данных частоты развития артериальной гипертензии после реверсивной пластики в мировой литературе не представлено.

Предикторами артериальной гипертензии в нашем исследовании были жесткость стенки прекоарктационного участка аорты и фиброэластоз эндокарда.

Фиброэластоз эндокарда часто ассоциируется с коарктацией аорты и в той или иной степени приводит к дисфункции левого желудочка [22]. Существует ряд исследований, которые показывают влияние дисфункции и гипертрофии левого желудочка на артериальную гипертензию [23,24]. Возможно, пациенты с фиброэластозом эндокарда в связи с высоким сопротивлением левого желудочка имеют гипертрофию миокарда, которая часто коррелируется с артериальной гипертензией [25].

Изменения эластично-коллагенового каркаса у пациентов с коарктацией аорты впервые было описано в 1997 г., что явилось прорывом в понимании патологического процесса артериальной гипертензии [26]. Как правило, у подобных пациентов наблюдаются

ся морфофункциональные нарушения со стороны крупных артерий: патология гладких миоцитов, коллагена и эластина, что влияет на растяжимость и ригидность стенки аорты [12,13,26].

По мнению ряда авторов, высокая жесткость и низкая эластичность аорты у данной когорты пациентов имеются уже с рождения [12,13]. Vogt и соавторы в своем исследовании предполагают, что такие дети имеют генетический дефект, который приводит как к возникновению коарктации, так и к нарушению эластических свойств аорты [13]. Кроме того, генетическая теория находит объяснение и у морфологов, которые выявили высокое содержание волокон коллагена и низкое – эластина и гладких миоцитов у новорожденных с коарктацией аорты, в отличие от детей, не имеющих врожденную патологию аорты [26].

В настоящее время остается неясным, влияет ли метод коррекции коарктации аорты на упруго-эластические свойства стенки аорты в послеоперационном периоде. Проведенные ранее исследования показывают противоречивые результаты, что может быть связано с типом коррекции порока. Так, de Divitiis и др. показали, что эластические свойства артерий после ранней операции улучшаются, но с пониженной реакционной способностью [27]. В то же время Kuhn и соавторы продемонстрировали, что эластические свойства после операции восстанавливаются за счет устранения механического препятствия, и в течение трех лет упруго-эластические свойства становятся такими же, как были до операции [12].

В нашем исследовании пациенты после реверсивной пластики имели более высокие показатели упруго-эластических свойств аорты, чем пациенты после «extended» анастомоза. Снижение упруго-эластических свойств аорты в различные сроки наблюдения после коррекции коарктации аорты мы связываем с послеоперационным ремоделированием дуги аорты. Проведя МСКТ исследование через 12 месяцев после операции мы выявили, что готическая дуга наблюдалась у 15% пациентов с «extended» анастомозом, в то время как у пациентов с реверсивной пластикой она отсутствовала. Ou и соавторы

отметили [28], что пациенты с готической дугой имеют хуже показатели упруго-эластических свойств аорты и более толстую стенку прекоарктационного участка аорты по сравнению с пациентами, имеющими романическую дугу.

Комплекс факторов, таких как дисфункция левого желудочка и жесткость восходящей и дуги аорты напрямую влияет на развитие артериальной гипертензии. Murakami и соавторы показали в своем исследовании, что увеличение скорости пульсовой волны в восходящей аорты ведет к повышению постнагрузки, что вызывает повышения артериального давления [29].

Частота развития рекоарктации в нашем исследовании не отличалась между группами и составила 7,7% в группе «extended» анастомоза против 3,84% в группе реверсивной пластики. Cobanoglu A. и соавторы в своем исследовании полагают, что причиной рекоарктации является остаточная дуктальная ткань [30]. Zehr K. отмечает влияние низкой массы тела, менее 3 кг, на возникновение рекоарктации [31]. Poirier N.C. показал, что причиной возникновения рекоарктации у пациентов в 81% случаев явилась некоррегированная гипоплазия дуги [32]. В нашем исследовании единственным фактором риска являлась низкая масса тела.

Находкой в нашем исследовании явилось развитие 2 случаев аневризм в дистальной части дуги аорты у пациентов с реверсивной пластикой. Подобные случаи были уже описаны в более чем 7 случаях, однако причина образований аневризм при пластики подключичным лоскутом не ясна. Одни авторы предполагают, что причиной может служить остаточная дуктальная ткань, другие же предполагаю, что причиной может служить слабость стенки подключичной артерии [33-35]. Мы не располагаем аргументированными данными, позволяющими подтвердить или опровергнуть эти гипотезы.

В заключении. Пациенты с модифицированной реверсивной пластикой и «extended» анастомозом сопоставимы в летальности и ранних послеоперационных осложнениях. Nevertheless, modified reverse aortoplasty with left subclavian artery flap allows to reduce rate of the residual arterial hypertension at mid-term

follow up, however the potential risk of distal aortic arch aneurysm requires further study.

**ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Наше проспективное рандомизированное исследование выполнено на базе одного центра. Мы осознаем, что период наблюдения 24 месяца небольшой. Для полноты исследования не хватает отдалённых результатов на контрольной точки в 5 лет.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gargiulo G., Pace Napoleone C., Angeli E., Oppido G. Neonatal coarctation repair using extended end-to-end anastomosis // *Multimed Man Cardiothorac Surg.*, 2008, vol.328
2. Kanter K.R., Vincent R.N., Fyfe D.A. Reverse subclavian flap repair of hypoplastic transverse aorta in infancy // *Ann Thorac Surg.*, 2001, vol.71(5), p.1530-6.
3. Crafoord C., Nylin G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment // *J Thorac Surg.*, 1945, vol.14, p.347-361
4. Toro-Salazar O.H., Steinberger J., Thomas W. et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair // *Am J Cardiol.*, 2002, vol.89(5), p.541-7.
5. Luijendijk P., Bouma B.J., Vriend J.W. et al. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmic coarctation in childhood // *Am J Cardiol.*, 2011, vol.108(3), p.435-9.
6. Sciolaro C., Copeland J., Cork R. et al. Long-term follow-up comparing subclavian flap angioplasty to resection with modified oblique end-to-end anastomosis // *J Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, vol.101, p.1-13.
7. Lee M.G., Kowalski R., Galati J.C. et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring detects a high prevalence of hypertension late after coarctation repair in patients with hypoplastic arches // *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2012, vol.144(5), p.1110-6.
8. Pandey R., Jackson M., Ajab S. et al. Subclavian flap repair: review of 399 patients at median follow-up of fourteen years // *AnnThoracSurg.*, 2006, vol.81, p.1420-1428
9. Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes R.A. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adoles-

cents: an echocardiographic study // *J Am Soc Echocardiogr.*, 2008, vol.21(8), p.922-34.

10. Ou P., Bonnet D., Auriacombe L. et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta // *Eur Heart J.*, 2004, vol.25, p.1853-9.
11. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.*, 1986, vol.57, p.450-458.
12. Kuhn A., Baumgartner C., Horer J. et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first three years of neonatal coarctation repair // *PediatrCardiol.*, 2009, vol.30, p.46-51.
13. Vogt M., Kühn A., Baumgartner D. et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? // *Circulation*, 2005, vol.111, p.3269-73.
14. The fourth on the diagnosis and treatment of the high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // *Pediatrics*, 2004, vol.114, № 2, p.555-576.
15. Sinelnikov Y.S., Gorbatyh A.V., Ivantsov S.M. et al. Reverse subclavian flap repair and maintenance of antegrade blood flow within the left subclavian artery in neonates with aortic coarctation and distal arch hypoplasia // *Heart Surg Forum.*, 2013, vol.16(1), p.52-56.
16. Kaushal S., Backer C.L., Patel J.N. et al. Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis // *Ann Thorac Surg.*, 1988, vol.6, p.1932-8.
17. Thomson J.D., Mulpur A., Guerrero R. et al. Outcome after extended arch repair for aortic coarctation // *Heart.*, 2006, vol.92(1), p.90-4.
18. Sahu M.K., Manikala V.K., Singh S.P. et al. Use of dexmedetomidine as an adjunct in the treatment of paradoxical hypertension after surgical repair of coarctation of the aorta in infants // *Ann Card Anaesth.*, 2015, vol.18(3), p.437-40.
19. Fox S., Pierce W.S., Waldhausen J.A. Pathogenesis of paradoxical hypertension after coarctation repair // *Ann Thorac Surg.*, 1980, vol.29(2), p.135-41.

20. O'Sullivan J.J., Derrick G., Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement // *Heart*, 2002, vol.88, p.163-166
21. Hager A., Kanz S., Kaemmerer H. et al. Coarctation long term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctation even in the absence of reoperation and prosthetic material // *J. Thorac Cardiovasc Surg.*, 2007, vol.134, p.738-45.
22. Kaplinski M., Cohen M.S. Characterising adequacy or inadequacy of the borderline left ventricle: what tools can we use? // *Cardiol Young.*, 2015, vol.25(8), p.1482-8.
23. Crepaz R., Cemin R., Romeo C. et al. Factors affecting left ventricular re-modelling and mechanics in the long term follow-up after successful repair of coarctation of the aorta // *Cardiol Young.*, 2005, vol.15, p.160-167.
24. Lombardi K., Northrup V., McNamara R. et al. Aortic stiffness and left ventricular diastolic function in children following early repair of aortic coarctation // *Am J Cardiol.*, 2013, vol.112, p.1828-1833.
25. de Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta // *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, vol.41, p.2259-2265.
26. Machii M., Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation // *Ann. Thorac. Surg.* 1997. V. 64. P. 516-520.
27. de Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery // *Circulation*, 2001, vol.104, p.165-170.
28. Ou P., Celermajer D.S., Mousseaux E. et al. Vascular remodeling after "successful" repair of coarctation: impact of aortic arch geometry // *J Am Coll Cardiol.*, 2007, vol.49, p.883-890.
29. Murakami T., Takeda A., Yamazawa H. et al. Aortic pressure wave reflection in patients after successful aortic arch repair in early infancy // *Hypertens Res.*, 2013, vol.36, p.603-607.
30. Poirier N.C., Van Arsdell G.S., Brindle M. et al. Surgical treatment of aortic hypoplasia in infants and children with biventricular hearts // *Ann Thorac Surg.*, 1999, vol.68, p.2293-2297.
31. Cobanoglu A., Teply J.F., Grunkemeier G.L. et al. Coarctation of the aorta in patients younger than three months: a critique of the subclavian flap operation // *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1985, vol.89, p.128-135.
32. Zehr K., Gillinov M., Redmond M. et al. Repair of coarctation of the aorta in neonates and infants: a thirty year experience // *Ann Thorac Surg*, 1995, vol.59, p.33-41
33. Fiore A.C., Fischer L.K., Schwartz T. et al. Comparison of angioplasty and surgery for neonatal aortic coarctation // *Ann Thorac Surg.*, 2005, vol.80, p.1659-65.
34. Unnikrishnana M., Theodorea S., Peter A.M. Late thoracic aortic dissecting aneurysm following balloon angioplasty for recoarctation after subclavian flap aortoplasty in childhood—successful surgical repair under circulatory arrest // *Eur. J. of Car.-thor. Sur.*, 2005, vol.27, p.520-522.
35. Theodore S., Varma P.K., Neema P.K. et al. Late aneurysm formation with destruction of the left lung after subclavian flap angioplasty for coarctation of aorta // *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 2005, vol.129, p.468-9.

**SUMMARY**

**Surgical correction of coarctation of aorta with hypoplasia of the distal arch**

**In young patients**

**Y.S.Sinelnikov, E.N.Hasanov, İ.A.Soynov, F.A.Mirzazade**

Coarctation of the aorta is 5% - 10% of all congenital heart disease and is often associated with other congenital anomalies such as hypoplasia of the aortic arch. Since the first operations to eliminate aortic coarctation performed Crafoord more than 70 years ago, the immediate results of the treatment were significantly improved. However, long-term results are not satisfactory, the clinical problems that may persist after correction of aortic coarctation include recoarctation, persistent hypertension, aortic aneurysm and cerebrovascular vessels, as well as early coronary heart disease. It is believed that the high prevalence of complications with the selected method of correction and one for the formation of the anastomosis. Preference is given to options aortoplasty precluding the use of foreign materials to maintain the capacity of the

native aortic growth and reduce the frequency of long-term complications. However, even among the arch reconstruction techniques own tissue complication rate remains high. There is currently no prospective, randomized trials clearly show the advantage of a method of correction of aortic coarctation with hypoplasia of the distal

aorta. The aim of our prospective study was to compare 2 methods: the modified plastics and reverse «extended» anastomosis.

Поступила: 26.04.2016

## Результаты клинических исследований препарата «лавомакс» при лечении хронического сальпингоофорита

**Н.М.Камилова, Э.А.Исламова, У.Г.Алиева**  
*Азербайджанский медицинский университет,  
кафедра «Акушерства и гинекологии I», г.Баку*

По данным ВОЗ частота воспалительных заболеваний половых органов составляет 1-4% от общего числа населения. В промышленных странах Европы и в США ежегодная частота воспаления маточных труб у женщин в возрасте от 15 до 40 лет составляет 10-17 на 1000 женщин [1]. Около 1 млн женщин в год болеют воспалительными заболеваниями матки и придатков, из них 20% нуждаются в стационарном лечении. Однако эти цифры не отражают объективной реальности, поскольку нередко при стертых формах ВЗПО пациентки не обращаются за диагностической и лечебной помощью в лечебные учреждения[2].

Эта патология обычно развивается в молодом, репродуктивном возрасте, зачастую принимает затяжное, хроническое, рецидивирующее течение. Каждая пятая женщина перенесшая воспаление маточных труб, становится бесплодной, а для других риск развития внематочной беременности возрастает приблизительно в 10 раз [2,3].

Последнее десятилетие XX века- качественно новый период формирования концепции этиопатогенеза большинства инфекционных заболеваний, их лечения и профилактики осложнений.

Хронические воспалительные процессы внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста следует рассматривать как общее полисистемное заболевание, при котором кроме патофизиологических и патоморфологических изменений в пора-

женных тканях в патологический процесс вовлекаются иммунная, нервная, эндокринная, репродуктивная и ряд других систем организма [7].

Возрастает частота стертых клинических форм, что, как правило, связано с изменениями реактивности организма, но и биологическими особенностями возбудителей. ХС могут быть следствием острых не излеченных до конца заболеваний, а могут иметь характер первично хронических процессов. Также в последние годы увеличилась частота ХС, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микроорганизмами [4,5].

К большому сожалению, в наше время, которое характеризуется ухудшением экологического равновесия, высокой резистентностью к антибиотикам и самое главное, ухудшением репродуктивного здоровья населения остро встает вопрос правильной диагностики и лечения. Несвоевременное и неадекватное диагностирование и лечение ХС провоцируют развитие диспареуний, контактных кровотечений, формирование опухолевидных образований шейки, тела и придатков матки, нередко становятся причинами хронических тазовых болей, бесплодия и невынашивания беременности, приводят к стойкому нарушению менструальной, половой, репродуктивной функции, что способствует инвалидизации [2,3,7].

Ведущую роль в лечении пациенток с ХС играет антибактериальная терапия. Вместе с тем, несмотря на все достижения клиниче-

ской фармакологии и гинекологии наиболее сложной проблемой на сегодняшний день является лечение и профилактика хронических форм воспалительных заболеваний. Многократное использование антибактериальных средств приводит к культивированию- антибиотикорезистентных штаммов, аллергизации больных, подавлению функций иммунной системы [6-9].

Следовательно максимальная эффективность пациенток с ХС возможно лишь при применении комбинированных методов терапии [10].

**ЦЕЛЮЮ РАБОТЫ.** оценить эффективность использования препарата **“Лавомакс”** («Stada», Нижний Новгород, Россия) в комбинированной терапии хронического сальпингоофорита.

**“Лавомакс”**- низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирующий образование в организме интерферонов альфа, бета и гамма. Основными продуктами интерферона в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник - печень - кровь через 4-24 ч.

Выделяют два основных класса индукторов ИФН- природные и синтетические, подразделяющиеся в свою очередь на высокомолекулярные (аллокин- $\alpha$ , инозин пранобекс, иммуномакс, полудан и др.), и низкомолекулярные (**“Лавомакс”** , циклоферон) [10].

**“Лавомакс”** (Тилорон)- ароматический углеводород синтетического происхождения (флуоренон), который отличается сравнительной простотой строения, обладающий противовирусными свойствами и способностью индуцировать ИФН при пероральном введении. Являясь низкомолекулярным соединением (молекулярная масса 483,47), Тилорон отличается отсутствием антигенной активности, что важно при использовании в комплексной терапии пациентов с эндокринной патологией [11,12,13].

**“Лавомакс”** проникает через гематоэнцефалический барьер и индуцирует образование ИФН в клетках нейроглии и нейронах

мозга [14, 15]. В лейкоцитах человека индуцирует синтез интерферона. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов [14-16].

**“Лавомакс”** оказывает стимулирующий эффект на неспецифические иммунные реакции. Активирующее влияние Тилорона на макрофаги характеризуется не только повышением поглотительной способности фагоцитов, но и выработкой этими клетками активных форм кислорода, нитрилов, хлорноватой кислоты, оказывающих бактерицидное действие []. Это свойство препарата клиницисты используют в комплексной коррекции дисбиотических состояний урогенитального тракта и при локальных вагинальных инфекциях.

**“Лавомакс”**, помимо нормализации работы макрофагального звена, обладает противовоспалительной активностью, усиливая действие антибактериальных средств. По данным литературных данных, применение препарата **“Лавомакс”** в комплексной терапии приводило к более быстрому и выраженному клиническому эффекту, чем монотерапия антибиотиками. В связи с этими свойствами **“Лавомакс”** находит широкое применение в гинекологической практике в составе комплексной терапии пациентов с осложненным течением инфекций, передающихся половым путем, лечении воспалительных заболеваний придатков матки, эндометриоза. Эффективен в отношении возбудителей вирусного гепатита, герпесвирусов (в т.ч. цитомегаловирусов) [15,17,19].

Таким образом, **“Лавомакс”** получил широкое распространение и признание и в настоящее время с успехом применяется в ряде стран. Препарат характеризуется усилением функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета высокой клинической эффективностью, удобством приема (1 раз в сутки), безопасностью.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Под наблюдением находилось 170 женщин с воспалительным процессом в придатках матки. Все женщины были разделены на две клинические группы. Первую клиническую группу (контроль) составили 50 пациенток, которое получали традиционную комплексную противовоспалительную терапию. Во вторую группу (основную) вошли 120 женщин, которым в комплексе с традиционным лечением была применена физиотерапия по соответствующей методике. 37 пациенткам в комплексную терапию был включен препарат “Лавомакс”. Оценивая клиническую картину заболевания, мы обращали внимание на динамику и выраженность клинической симптоматики, температурную реакцию, общее состояние больных, учитывались результаты лечения и сроки пребывания пациенток в клинике.

Критерии включения в исследование:

1. Больные с хроническим неспецифическим сальпингоофоритом в стадии ремиссии, не менее 6 месяцев после обострения.

2. Длительностью заболевания от 2 до 10-ти лет

3. С частотой обострения до 3-4 раза в год.

Критерии исключения из исследования:

-Острые воспалительные заболевания женских половых органов и мочевыделительной системы;

-Нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи;

-Беременность;

-Маточные кровотечения любой этиологии

-Гнойные процессы придатков матки;

-Гормональнозависимые заболевания женской половой сферы;

-Обострение экстрагенитальных заболеваний.

Таким образом, в настоящее исследование включены 87 пациенток с хроническим сальпингоофоритом, поступившие на амбулаторное лечение в женскую консультацию №6 и клинический научно-исследовательский центр «Sağlam nәsil» за период 2010-2013гг.

Комплексное обследование включало опрос, объективное и гинекологическое обследование/осмотр, лабораторные методы, общеклинические методы исследования,

микробиологическое, бактериологическое, бактериоскопическое, иммунологические методы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в динамике и статистическое обследование.

Динамику общих и местных клинических симптомов изучали по следующим признакам заболевания:

-оценке характера боли (постоянные, периодические, ситуационные);

-выявлению патологических выделений из влагалища, зуда, жжения, отека и гиперемии наружных половых органов;

-наличию слабости, гипертермии, озноба, снижения физической активности, социального дискомфорта.

В сыворотке крови исследовали специфические иммуноглобулины классов М и G к *Clamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, CMV и уровни IgA, IgM, IgG, секреторного IgA (sIgA) в отделяемом цервикального канала. Факт обнаружения антител класса G к *Clamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, CMV не расценивался как показатель текущего заболевания.

Дополнительно выполнялось определение содержания Т- и В-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования, количественное определение уровней иммуноглобулинов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии по Mancini.

Статистическая обработка данных клинических наблюдений, специальных и лабораторных методов исследований, анализ результатов выполнен на персональном компьютере с использованием надстройки «Пакет анализа» программы «Microsoft Excel 2000» и программы SPSS 10.0.5. Определение достоверности различий между группами при наличии нормального распределения в выборках однотипных признаков осуществлялась с помощью двухвыборочных t-тестов. При асимметричном распределении изучаемых параметров использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Различия между группами считали достоверными при значении  $p < 0.05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Изучение иммунологических показателей у пациенток с ХВЗПМ являлось одной из главных задач настоящего исследования. С целью изучения особенностей иммунной системы у пациенток с жалобами на хронические мы провели исследование системного и местного иммунитета.

Анализ результатов иммунологического обследования состоял из сравнения данных, полученных у пациенток основной и контрольной групп.

При изучении клеточных факторов системного иммунитета определяли общее ко-

личество лейкоцитов и лимфоцитов в крови, а также их субпопуляционный состав. Общее количество лейкоцитов статистически значимо не отличалось между двумя группами женщин, включенных в исследование (табл.1).

Подробное изучение лимфоцитарного звена периферической крови показало, что разница в количестве лимфоцитов между двумя группами женщин, принявших участие в исследовании, была статистически недостоверной ( $p>0,05$ ).

**Таблица 1. Показатели периферической крови,  $M\pm m$**

N	Группы	N	Показатели		
			Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
1	Основная группа	37	$8,3\pm 1,6$	$59,2\%\pm 2,3\%$	$34,1\%\pm 2,6\%$
2	Контрольная группа	50	$7,9\pm 1,3$	$58,2\%\pm 2,5\%$	$33,6\%\pm 1,9\%$

**Таблица 2. Популяционный состав лимфоцитов периферической крови,  $M\pm m$**

N	Группы	N	Клетки, %		
			Т-лимфоциты	В-лимфоциты	НК-клетки
1	Основная группа	37	$74,3\%\pm 2,1\%$	$10,9\%\pm 2,3\%$	$9,4\%\pm 2,1\%$
2	Контрольная группа	50	$69,3\%\pm 2,4\%$	$17,3\%\pm 2,1\%$	$13,6\%\pm 1,4\%$

Наряду с определением общего числа лимфоцитов проводилось определение популяционного состава последних у обследованных пациенток. Известно, что в периферической крови существует 3 популяции лимфоцитов: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и НК-клетки (табл. 2). Процентное содержание Т-лимфоцитов у женщин 1-ой группы было выше, чем у женщин контрольной групп. При анализе соотношений В-лимфоцитов и НК клеток была получена обратная тенденция, т.е. их процентное содержание было снижено в основной группе по сравнению с пациентками контрольной групп. Следует отметить, что все полученные данные не достигали статистической значимости.

Помимо изучения популяционного состава лимфоцитов нами было произведено изучение Т-лимфоцитов периферической крови женщин обеих групп на CD4+ клетки (Т-хелперы) и CD8+ (Т-супрессоры и цитотоксические лимфоциты) (табл. 3).

Как видно из данных представленной таблицы для женщин основной группы по срав-

нению с женщинами контрольной групп был характерен повышенный уровень содержания CD4+ клеток и, наоборот, пониженное процентное содержание CD8+ лимфоцитов в периферической крови. Различия в процентном содержании CD8+ клеток между пациентками основной и контрольной группами достигали статистической значимости ( $p<0,05$ ), в то время как различия в уровне CD4+ клеток статистически недостоверны ( $p>0,05$ ).

Для определения функциональной активности лейкоцитов периферической крови женщин, включенных в исследование, нами была изучена фагоцитарная активность нейтрофилов и макрофагов. Фагоцитарная активность лейкоцитов, определенная у пациенток 1-ой группы была выше, чем у женщин 2-ой, однако различия между группами не имели статистической значимости (табл. 3). Средний показатель фагоцитарного числа составил 7,4 у.е. в 1-ой группе, 6,3 у.е. во 2-ой.

**Таблица 3. Фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови,  $M\pm m$**

N	Группы	N	Показатели		
			Фагоцитарное число, У.е.	Фагоцитарный индекс,%	Абсолютный фагоцитарный показатель, $\times 10^9/\text{л}$
1	Основная группа	37	7,4 $\pm$ 1,4	88,3 $\pm$ 8,2	29,6 $\pm$ 3,1
2	Контрольная группа	50	6,3 $\pm$ 1,1	83,4 $\pm$ 10,5	39,1 $\pm$ 2,1

**Таблица 4. Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови обследованных женщин,  $M \pm m$**

N	Группы	N	Показатель, г/л			
			IgM	IgG	IgA	IgE
1	Основная группа	37	1,38 $\pm$ 0,1*	13,6 $\pm$ 0,5 $\dagger$	2,5 $\pm$ 0,2*	94,5 $\pm$ 3,1
2	Контрольная группа	50	1,45 $\pm$ 0,1	12,1 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,2	95,4 $\pm$ 3,2

Для оценки гуморального звена иммунной системы было произведено исследование уровня иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови у всех женщин, включенных в исследование.

В результате нами было обнаружено увеличение концентрации IgM, IgG и IgA в сыворотке крови пациенток 1-ой группы по сравнению с женщинами 2-ой группы (табл. 4).

Уровни IgM, M, G, A незначительно различались в обеих группах. Изменения в иммунном статусе обосновали необходимость включения в программу комплексного лечения иммуномодулирующей терапии для восстановления нарушенных показателей параметров иммунной системы.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенной комплексной терапии с включением «Лавомакс» у больных с обострением ХВЗВПО демонстрируют клиническое выздоровление всех пациенток: исчезновение болевого синдрома, патологических выделений из половых путей, дизурических расстройств, восстановление физической активности, нормализацию температуры тела и числа лейкоцитов крови, уменьшение СОЭ.

После окончания лечения показатели всех лабораторных методов исследования находились в пределах нормы, что свидетельствует об эффективности применения иммуномодулятора «Лавомакс» в лечении больных с обострением ХВЗВПО.

Таким образом, результаты сравнительного анализа эффективности и переносимости применения препарата «Лавомакс» у пациенток с хроническим сальпингоофоритом

характеризовались хорошей переносимостью, высокой приверженностью к проводимому лечению.

**ВЫВОДЫ:** 1.Использование препарата «Лавомакс» эффективно в комбинированной терапии хронического сальпингоофорита. 2.Лекарственный препарат хорошо переносится большинством пациентов. 3.Применение «Лавомакса» позволяет нормализовать иммунологический статус пациентов. 4.«Лавомакс» может использоваться в комплексной терапии пациентов с хроническим сальпингоофоритом.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гинекология Текст. : национальное руководство // под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 1072 с.
2. Макаров О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М., 2007, 464 с.
3. Савельевой Г.М., Бреусенко В.Г. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 432 с.
4. Манухин И.Б., Аксененко В.А. Репродуктивное здоровье у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. Ставрополь, 2002.
5. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. М.: Боргес, 2003, 55 с.
6. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.В. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2004, 176с.

7. Буянова С.Н., Щукина Н.А. Антибактериальная терапия в гинекологии // Фарма-тека. 2002, № 2, с. 68-72.
8. Краснопольский В.И., Буянова С.И., Щукина Н.А. и др. Реабилитация больных с гнойными и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений) // Рос.вестн. акуш-гин, 2005, № 2, с. 77-82.
9. Никонов А. П., Асцатурова О.Р., Инфекции в акушерстве и гинекологии: практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. М.: Боргес, 2003, 55с.
10. Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др. Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста // Вестн дерматол и венерол., 2011, №2, с.85-91.
11. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005, 356 с.
12. Стрижаков А.Н., Кагарманова Ж.А., Давыдов А.И. Патогенетическое обоснование иммунокорректирующей терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопр гинекол акушер перинатол., 2005, №2, с.34-37.
13. Вершипина О.В. Опыт применения Лавомакса и Йодоксида при лечении поражений шейки матки вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска / Лавомакс в клинической практике. М: МДВ, 2007, с.89-91.
14. Летяева О.И., Гизингер О.А. Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом // Гинекология, 2011, №1, с.40-45.
15. Кунгуров Н.В., Герасимова И.М., Кузнецова Ю.Н., Фарленкова Е.Ю. Лечение и профилактика рецидивирующей генитальной герпетической инфекции у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности // Вопр гинекол акуш перинатол, 2010, №9, с.30-36.
16. Списаренко Е.А., Коваленко И.А. Опыт применения Лавомакса в комплексном лечении папилломавирусной инфекции / Лавомакс в клинической практике. М.: МДВ, 2007, с.92-103.
17. Якубович А.И., Корепанов А.Р., Чуприн А.Е. Использование Лавомакса в лечении осложненного урогенитального хламидиоза / сб.: Лавомакс в клинической практике. М: МДВ 2007: 7-18.
18. Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Skidan N.I. et. al. Open population comparative randomized clinical trial of lavomax efficacy and safety in combined treatment of non-gonococcal urethritis // Urologia, 2010, vol.5, p.46-52.

**SUMMARY**

**The results of the clinical trials of the drug "Lavomax" in the treatment of the chronic salpingooforit**

**N.M.Kamilova, E.A.İslamova  
Azerbaijan Medical University, Department of "Obstetrics and Gynecology I», Baku**

The aim of the study was to investigate the properties of the drug levomaks the treatment of chronic pelvic organs in women with infertility. After the treatment results of all laboratory tests were within normal limits, indicating the effectiveness of polioksidony immunomodulator in the treatment of patients with acute exacerbation chronic inflammatory disease of the pelvic organs.

Поступила: 17.05.2016

**Неконтролируемая бронхиальная астма**

**Т.Т.Панахова**

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра «Детские болезни», г.Баку*

Бронхиальная астма - одна из важнейших проблем современной теоретической и практической медицины. Распространен-

ность бронхиальной астмы, являясь высокой, продолжает расти, несмотря на успехи, достигнутые в изучении вопросов этиологии и

патогенеза, в ранней диагностике, профилактике и разработке эффективного лечения данного заболевания. Основной целью терапии больных бронхиальной астмой, согласно Глобальной инициативе по бронхиальной астме, считается достижение и поддержание оптимального контроля заболевания. Однако в практической медицине, несмотря на наличие эффективных лекарственных средств, возникают трудности в достижении контроля заболевания.

Термин «неконтролируемая бронхиальная астма» (НБА) подразумевает чрезвычайную гетерогенность заболевания и отсутствие контроля симптомов болезни, связанные с разными причинами. Гетерогенность НБА проявляется не только в различиях между отдельными пациентами, но и в динамике патологического процесса у каждого больного. «НБА» – это понятие неоднородное как в плане патогенеза, так и отдельных клинических проявлений, пациенты с НБА могут значительно отличаться по клинико-функциональным, патогенетическим характеристикам и специфике проявления заболевания [1,2,3]. Рост заболеваемости, увеличение числа тяжелых неконтролируемых форм, резистентных к лечению, и высокие показатели смертности, невзирая на достижения фармакотерапии, объясняют тот факт, что БА продолжает оставаться серьезной социальной и медицинской проблемой [4,5].

«Прогресс в понимании астмы и ее скрытых механизмов – медленный, лечение может быть трудным, и ответ непредсказуем, предупреждение или терапия – все еще недостижимая мечта» – такое неутешительное заключение было сделано редакцией журнала «The Lancet» в сентябре 2008 года [6]. Научные исследования последних лет привнесли много нового в понимание механизмов развития БА, но породили еще больше вопросов [3,7, 8]. Существует необходимость поиска причин отсутствия контроля БА, особенно если пациент получает адекватную базисную терапию. Известно, что контроль БА в реальной практике более низкий, чем в клинических исследованиях. Этому могут способствовать: назначение менее эффективных средств, низкий уровень знаний врачей и пациентов, недостаточная степень вы-

полнения назначений врачей, наличие коморбидных аллергических и неаллергических заболеваний и другие причины [9,10,11,12,13,14].

Принято выделять эндогенные (внутренние) и экзогенные (внешние) факторы, влияющие на течение заболевания и ответ на фармакотерапию. Первые – это пол, возраст, генетическая предрасположенность к развитию БА и тяжелому неконтролируемому течению заболевания, неуправляемая бронхиальная гиперреактивность (БГР), коморбидные заболевания и др.[15,16].

Вторые- аллергены, профессиональные сенсибилизаторы, респираторные инфекции, прием медикаментов, усугубляющих обструкцию, особенность диеты, курение, неблагоприятные социально-экономические условия. Причем экзогенные факторы инициируют начало БА, обострение либо затяжное неконтролируемое течение у предрасположенных к этому заболеванию пациентов [17,18].

Среди эндогенных факторов наибольший интерес вызывают генетические изменения у больных БА, которые способствуют возникновению и/или усугублению течения заболевания. Не вызывает сомнений, что в группу больных НБА объединяются различные клинико-функциональные, патогенетические и патофизиологические фенотипы заболевания. Имеется определенный опыт внедрения в клиническую практику генно-терапевтических подходов в лечении БА [19,20,21,22].

Результаты фундаментальных исследований в области поиска генов у пациентов с БА важны для практического здравоохранения, так как позволяют в определенной мере предсказывать болезнь, предупреждать ее тяжелое, неконтролируемое течение, эффективно проводить лечение на основе представления о механизмах взаимодействия в системе генетических и средовых факторов риска. По мнению большинства зарубежных авторов, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез БА составляет от 36 до 94%. Генетическая детерминированность может быть ответственна за 65-80% вариаций ответов на ряд противоастматических препаратов. Известно, что у 10-35% больных БА отмечается тяжелое течение заболевания

с признаками терапевтической резистентности к основным средствам фармакотерапии: ГКС- 20%, короткодействующим  $\beta_2$ -агонистам (КДБА)- 15%, антагонистам рецепторов лейкотриенов (АРЛ)- 40% [19, 23; ]. Именно у пациентов с НБА часто выявляются мутации, ассоциированные с ответом на КДБА, обнаруженные в гене  $\beta_2$ -адренорецептора (ADRB2), поэтому при назначении КДБА не исключено отсутствие бронходилатирующего противовоспалительного эффекта [24].

Большинство опубликованных в последние годы результатов подтвердили ассоциацию полиморфизмов ADRB2 с бронходилататорным ответом на высокие дозы КДБА при лечении тяжелых обострений НБА [25,26].

Существует мнение, что  $\beta_2$ -адренорецепторы могут быть «нефункциональными» при НБА, в связи с чем ген *ADRB2* является «привлекательным кандидатом» для генетического и фармакогенетического исследования. Например, показано, что образцы гладкой мускулатуры бронхов и трахеи, взятые при аутопсии и (или) хирургических вмешательствах у больных БА, характеризуются

недостаточностью  $\beta_2$ -рецепторной функции [27]. Зарубежные авторы показали, что пациентам с мутацией гена *ADRB2* необходимо избегать приема КДБА, применять иные группы бронхолитиков, в частности, антихолинергические препараты (АХП)[25]. Мутации в гене ГКС-рецептора могут способствовать развитию не только стероидозависимости, но и стероидорезистентности. У пациентов с НБА установлена значительная вариабельность в отношении терапевтического ответа на ГКС [28,29]. Традиционно о наличии или отсутствии ответа на ГКС у больных БА судят по увеличению ОФВ<sub>1</sub> более чем на 15% после 7-14-дневного курса СГКС. Отсутствие ответа позволяет предположить резистентность к ГКС, которая бывает 2 типов (табл.1) [30,31].

На сегодняшний день есть мнение, что индивидуально высокие темпы аллергического воспаления являются одним из немаловажных оснований отсутствия контроля симптомов БА ввиду ассоциации с пониженной чувствительностью к терапии, результатом которой является развитие вторичной ГКС-резистентности [32,33].

**Таблица 1. Отличия ГКС-резистентности I и II типов**

Тип I или первичная резистентность	Тип II или вторичная резистентность
-встречается крайне редко	-характерна для большей части ГКС-резистентных больных
-применение ГКС даже в очень высоких дозах не приводит к развитию побочного эффекта	-принципиально обратима
-использование ГКС не влияет на утренний уровень кортизола	-резистентность появляется во время болезни и возможно связана с продолжающимся воспалением
-является следствием мутации последовательности кодирующей гормоносвязывающий домен ГКС-рецептора	-является следствием нарушения связывания лиганд – ГКС-рецепторов в иммунокомпетентных клетках

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) является совокупным нарушением, обусловленным гетерогенностью механизмов при астме. БГР является облигатным компонентом патогенеза БА. Однако при отдельных фенотипах БА (в частности, brittle астма) неуправляемая БГР является не только патогномичной клинической характеристикой, но и ведущим патогенетическим механизмом. В этой связи следует рассмотреть взаимосвязь БГР и атопии, поскольку в настоящее время известно, что высокий индекс

атопии является предиктором формирования тяжелой НБА [34,35].

Существуют сведения, что распространенность БА и БГР имеет четкую корреляционную связь с уровнем иммуноглобулинов E (IgE) в сыворотке крови у обследованных индивидуумов. Отмечено, что уровень БГР тем выше, чем выше уровень IgE, и наоборот [36]. Кроме того, некоторые исследователи высказывают предположение о том, что IgE-рецепторы, вероятно, также могут играть некоторую роль в формировании БГР [37].

Среди других эндогенных причин отсутствия контроля симптомов БА сегодня активно обсуждается роль различной коморбидной патологии [38,39]. Считается, что патогенез БА следует рассматривать во взаимосвязи между всеми отделами дыхательной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем и желудочно-кишечного тракта, составляющими единую физиологическую систему, реагирующую на различные изменения в этих органах. На сегодняшний день обсуждаются два механизма взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ухудшения течения астмы. Первый - развитие бронхоспазма в результате заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева; второй - индуцирование приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода [39,40]. К экстраэзофагеальным клиническим проявлениям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни относят кашель, приступы экспираторной одышки. Особенностью течения рефлюкс-индуцированной БА является доминирование легочных симптомов по сравнению с проявлениями патологии пищевода. Пациенты в ряде случаев отмечали усиление проявлений патологии желудочно-кишечного тракта, предшествующее обострению БА. Зачастую поздний или обильный прием пищи может спровоцировать не только диспептические расстройства, но и развитие приступа удушья [41]. Помимо этого, для больных БА немаловажную роль играют побочные эффекты теофиллинов и ГКС. При применении ИГКС без использования спейсера 80% ингалируемой дозы поступает в желудок, а это осложняет имеющуюся патологию желудочно-кишечного тракта [42].

Некоторые исследователи в своих работах описывали пациентов с множественной коморбидностью, включающей в себя БА, сахарный диабет, депрессию и ожирение [43]. Патогенетическую роль ожирения при БА изучали Минеев В.Н. и соавт., которые отмечали, что наиболее выраженное повышение уровня лептина встречалось у больных БА с тяжелым неконтролируемым течением, получающих СГКС [43].

Известно, что лептин, как и другие цитокины, секретируемые жировой тканью, мо-

жет способствовать развитию резистентности к терапии ГКС, снижая тем самым контроль БА. В целом, у больных БА с ожирением ответ на стандартную терапию менее активный, чем у пациентов без лишнего веса. То, что ответ на ИГКС снижается по мере повышения индекса массы тела, описано в работе М. Peters-Golden и соавт. [44]. Убедительные данные о положительном влиянии уменьшения веса на течение БА приведены в исследовании Maniscalco D.P. и соавторы, в котором изучалось влияние потери веса в течение 1 года у больных с тяжелым течением БА и ожирением. С потерей веса у пациентов снизились частота обострений, необходимость применения СГКС, улучшились ФВД, контроль заболевания и качества жизни [45].

Таким образом, к доказанным в настоящее время эндогенным механизмам отсутствия контроля симптомов болезни относят: генетическую предрасположенность к развитию БА и тяжелого неконтролируемого течения заболевания, неуправляемую БГР, коморбидные заболевания.

В структуре НБА доминируют экзогенные (внешние) факторы, к которым необходимо причислить неадекватную базисную терапию по различным причинам: недостаточная квалификация врача, преуменьшение тяжести состояния больного из-за отсутствия мониторинга клинико-функциональных показателей, ложные представления пациента о своих возможностях в плане достижения оптимального контроля астмы, социально-экономические факторы, низкий уровень сотрудничества врача и пациента (желание и согласие пациента следовать указаниям врача, касающимся лечения), а также перманентное воздействие триггеров [46]. К триггерам также относятся воздействие физических нагрузок, холодного воздуха, раздражающих газов (ирритантов), изменение погоды, чрезмерные эмоциональные нагрузки. Несмотря на это, в случае НБА следует признать необходимость тщательного контроля всех вероятных триггеров, в том числе и аллергенов [47].

Неудовлетворительный контроль БА в определенной мере обусловлен факторами, зависящими от пациента и/или от врача

[48,49,50]. Кроме того, значительная часть пациентов постоянно отмечала у себя те или иные симптомы БА на фоне низкого уровня качества жизни [51].

Факторы, препятствующие достижению контроля БА, зависящие от врача [52]:

- неадекватная оценка контроля заболевания;

- назначение неадекватной противовоспалительной фармакотерапии;

- несоблюдение существующих национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА;

- частая замена одного ЛС другим вследствие отсутствия в аптечной сети (последний фактор, безусловно, зависит не столько от врача, сколько от регулирующих административных медицинских учреждений).

Факторы, препятствующие достижению контроля БА, зависящие от пациента [52]:

- низкий уровень знаний пациента о своем заболевании, способах и методах его лечения;

- неадекватная оценка контроля БА;

- низкая приверженность назначенной терапии;

- неправильная техника ингаляции;

- несоблюдение элиминационных мероприятий;

- нежелание постоянно принимать ЛС;

Максимальный контакт между лицами, принимающими участие в процессе лечения – важнейшая задача современной медицины. Во-первых, это степень желания и возможности пациента следовать врачебным рекомендациям в полном объеме. А во-вторых, лечение любого заболевания предполагает наличие «обратной связи»: врач-пациент-врач [53].

Очевидно, что достижение контроля симптомов бронхиальной астмы является актуальной и сложной проблемой [54,55,56].

Выполненный нами анализ литературных данных демонстрирует выраженный клинический полиморфизм атопической БА [55].

Получение таких знаний и их многофакторный анализ, безусловно, будут способствовать своевременной диагностике БА у детей, разработке способов прогнозирования результатов различных терапевтических воздействий, с целью персонализации про-

грамм лечения и профилактики астмы в детском возрасте [57].

Гетерогенность заболевания диктует необходимость максимально персонализированного подхода к диагностике и лечению БА. В основе решения этой сложной клинической, социально-экономической и этической проблемы должно лежать движение от понимания эндогенных и экзогенных причин отсутствия контроля симптомов БА к созданию наиболее адекватного алгоритма диагностики и лечения этой группы пациентов.

Таким образом, изучение проблемы диагностики и лечения неконтролируемой БА представляет значительный научный и практический интерес.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wang F., He X.Y., Baines K.J. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma // *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, p.567-574

2. Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой // *Пульмонология*, 2006, № 6, с.94-102.

3. Bateman E.D., Clark T.J.H., Frith L. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study // *J. Asthma*, 2007, vol.44, p.667-673

4. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. М.: Нормиздат, 2011, 343 с.

5. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol.126 (5), p. 926-938

6. Goodall R.J.R., Earis J.E. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux // *Thorax*, 2001, vol. 214, p. 116-121

7. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // *Пульмонология*, 2008, № 3, с. 91-95

8. Holgate S.T The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // *Allergol Int.*, 2008, vol. 57, p. 1-10

9. Moayyadi P., Axon A. Gastroesophageal reflux disease the extent of the problem // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 22 (suppl. 1), p.11–19
10. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. М.: Нормиздат, 2011, 343 с.
11. Минеев В.Н., Лалаева Т.М. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины // *Врач*, 2011, № 4, с. 53-56
12. Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Маирко С.П. Фармакоэкономические аспекты современной противоастматической терапии // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2002, №2(5), с. 21-24
13. Клестер Е.Б., Трубников Г.В., Кравченко Н.Д. Сопутствующие заболевания пищеварительной системы у больных с бронхолегочной патологией // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2004, № 2-3, с.60
14. Holgate S.T., Postma D.S., Romagnoli M. The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of severe asthma // *Eur. Respir. J.*, 2003, vol. 22, p. 470-477
15. Schatz M. Predictors of asthma control: what can we modify? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 12, p. 263-268
16. Ревякина В.А. От atopического дерматита до бронхиальной астмы у детей // *Лечащий врач*, 2006, №1, с.16-20
17. Pereyre S.A. Charron H. Renaudin First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years // *J. Clin Microbiol.*, 2007, vol. 45 (11), p. 3534-3539
18. Vercelli, D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, vol. 8, p. 169-182
19. Wang F., He X.Y., Baines K.J. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma // *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, p.567-574.
20. Ortega V.E., Wechsler M.E. Asthma pharmacogenetics: responding to the call for a personalized approach // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 13(4), p. 399-409.
21. Denham S., Koppelman G., Blakey J. et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of asthma and related traits // *Respir. Research.*, 2008, vol. 9, N. 1, p. 1-38
22. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Янчина Е.Д., Дубина М.В. Ассоциация вариантов гена бета 2-адренорецептора (ADRB2) и бронхиальной астмы // *Проблемы клинической медицины*, 2009, №1 (19), с.58-61
23. Colice G.L., Burt J.V., Song J. Categorizing asthma severely // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 160, p.1962-1967
24. Ligett S.B. Pharmacogenetics of  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2-adrenergic receptors // *Pharmacol.*, 2002, vol. 137, p.1213-1216
25. Metzger N.L., Kockler D.R., Gravatt L.A. Confirmed beta 16 Arg/Arg polymorphism in a patient with un-controlled asthma // *Ann. Pharmacother*, 2008, vol. 42, p. 874-881
26. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // *Hum. Mol. Genet.*, 2004, vol. 13, p.1353-1359
27. Tantisira K.G., Lazarus R., Litonjua A.A. Chromosome: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // *Pharmacogenet. Genomics.*, 2008, vol.18, p.733-737
28. Vignola A.M., Mirabella F., Costanzo G. Airway remodeling in asthma // *Chest.*, 2003, vol 123, N 3 (Suppl. 4), p. 17-22
29. Фассаханов Р.О., Решетникова И.Д. Стероидозависимая бронхиальная астма: рекомендации по ведению пациентов и снижению дозы системных // *Пульмонология*, 2010, № 6, с. 8-103
30. Lane S.J., Arm J.P., Staynov D.Z., Lee T.H. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1998, vol. 11, p. 42-49
31. Leung D.Y.M., Szeffler S.J. Diagnosis and management of steroid-resistant asthma / D.Y.M. Leung, S // *Clinics in Chest Medicine*, 1997, vol. 18, N. 3, p. 611-625
32. Гуцин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // *Пульмонология*, 2006, №3, с.5-12
33. Двидовская Е.И., Барановская Т.В.

Бронхиальная астма сегодня: проблемы и решения // Мед. Панорама, 2007, №1, с.72-74

34. Делягин В.М., Аракчеева Е.Е., Уразбагамбетов А., Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы и атопии // Мед. Совет, 2012, №5, с.33-39

35. Schatz M. Predictors of asthma control: what can we modify? // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 12, p.263-268

36. Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И., Хамитова И.А. Клинические аспекты некоторых наиболее распространенных сочетаний бронхиальной астмы с заболеваниями органов брюшной полости (обзор литературы) // *Фундаментальные исследования*, 2010, № 4, с. 26-35

37. Васильев Ю.В. Бронхиальная астма, сочетающаяся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Лечащий врач*, 2004, №9, с.58-66

38. Bremner R.M., Hoefft S.F., Costantini M. Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of oesophageal reflux episodes // *Ann. Surg.*, 2000, vol. 218, p.364-369

39. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study // *BMC Pulm Med.*, 2006, vol. 13, N. 6, p. 13

40. Плешко Р.И., Огородова Л.М., Суходоло И.В. Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс: морфофункциональные аспекты сопряженности // *Пульмонология*, 2006, № 1, с.60-63

41. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents // *Eur. Respir. J.*, 2006, vol. 27, p. 495-503

42. Maniscalco M., Zedda A., Faraone Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females // *Respir. S. Med.*, 2008, vol. (1), p. 102-10

43. Kennedy J.L., P.W. Heymann, T.A. Platts-Mills The role of allergy in severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*, 2012, vol. 42, p. 659- 669

44. Царев С.В. Роль различных триггерных факторов у больных бронхиальной астмой с грибковой сенсibilизацией / Современная микология в России. Матер. 2-го Съезда микологов. 2008, Т. 2, с.503-504

45. Bateman E.D., Clark T.J.H., Frith L.

Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study // *J. Asthma*, 2007, vol.44, p.667-673

46. Dusser D. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation // *Allergy*, 2007, vol.62, p. 591-604.

47. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // *Практическая пульмонология*, 2014, №2, С. 2-11

48. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice // *Prim. Care Respir. J.*, 2010, vol. 19, p. 3-9

49. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // *Пульмонология*, 2008, № 3, с. 91-95

50. Бушуева Н.С., Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Сравнительный анализ факторов кооперативности больных бронхиальной астмой // *Пульмонология*, 2000, № 3, с. 53-62

51. Белевский А.С. Правильная оценка контроля заболевания- обязательное условие адекватной терапии бронхиальной астмы // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2007, № 1, с.25-29

52. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma // *Eur. Respiratory Society Monograph*, 2011, vol. 51, 310 p.

53. Dusser D. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation // *Allergy*, 2007, vol.62, P. 591-604.

54. Геппе Н.А. Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения // *Фарматека*, 2013, № 1, с. 61-66.

## SUMMARY

### Uncontrolled asthma

**T.T.Panahova**

**Azerbaijan Medical University, Department of childhood diseases**

Bronchial asthma - one of the most important problems of modern theoretical and practical-cal medicine. The prevalence of asthma, being high, continues to grow, despite the progress made in the study of etiology and pathogenesis, early diagnosis, prevention, and the development of effective treatment of this disease. The main goal of therapy for patients with asthma, according to the Global Initiative for asthma is consid-

ered to achieve and maintain optimal control of Zabo-Levani. However, in the practice of medicine, despite the availability of effective medi-

cation-governmental funds, there are difficulties in achieving control of the disease.

Поступила: 09.03.2016

## **Хирургическая коррекция гипертрофических и келоидных рубцов кожи с использованием новых технологий**

**Н.В.Ахмедова**

*Научный центр хирургии им. М.А. Топчибашева*

Рубцы кожи представляют собой конечный этап заживления глубоких кожных дефектов, вызванных глубоким деструктивным воспалением и проявляющийся заменой собственных тканей кожи на соединительную. Гипертрофические и келоидные рубцы включаются некоторыми авторами в понятие патологических рубцов с избыточным ростом [1]. При этом, гипертрофические рубцы характеризует избыточным ростом, но не выходящим за пределы поврежденных тканей, а келоидные - склонными к росту за пределы повреждённых тканей [2]. Гипертрофические рубцы в отличие от келоидных не обладают выраженным чувством жжения и боли. Эти два разных состояния патологических рубцов можно рассматривать как две стадии одного и того же процесса [3].

На основе гистологических данных доказал, что в отличие от келоидных рубцов при гипертрофических рубцах «грядкообразная сеть» и «кожные сосочки» отсутствуют, поскольку формирование рубца происходит обязательно при дефиците кожи. Этот дефицит возмещается за счет ткани рубца, но при этом последний не распространяется по поверхности за пределы первоначального повреждения, в то время как келоид проникает в здоровые ткани [4,5]. Считается, что такие рубцы появляются в результате дисрегенерации соединительной ткани. В частности, при гипертрофических рубцах происходит гиперплазия, а при келоидных - дисплазия соединительной ткани [6].

Установлено, что в гипертрофических рубцах ненормальная персистенция воспаления в ране является основой формирования патологических рубцов кожи. Фактически во

всех гипертрофических рубцах обнаружены фокусы воспаления и васкуляризации, а коллаген откладывается вокруг этих очагов в виде спиралей и узлов [7].

Различают 3 формы регенерации: физиологическую, репаративную и патологическую (дисрегенерацию); к последней относятся, в частности, келоидные рубцы. Известно, что формирование рубцов кожи зависит от заживления послеоперационной раны и влияния общих и местных факторов. Хирургическая травма приводит к нарушениям функций иммунной системы, а снижение иммунологической реактивности организма определяет особенности формирования, течения и прогноза оперативного вмешательства [8].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В Научном центре хирургии им.М.А. Топчибашева и клинике Медилюкс, на стационарном лечении находились 86 больных, возраст больных колебался от 25 до 62 лет, с рубцами кожи, проживающих в высокогорье регионах (Баку, Гянджа, Габала) Азербайджана за период с 2011-2016 гг. включительно, где были изложены результаты ретро и проспективного анализа лечения. У 72(83,8%) больного были диагностированы гипертрофические, у 14(16,2%) человек - келоидные. При изучении анамнеза выявлено, что у 81(94,2%) пациентов с гипертрофическими рубцами, у 2(4,5%) с келоидными рубцами длительность заживления послеожоговых и посттравматических ран составляла до 2-х недель, сопутствующего нагноения раны не отмечалось. «Молодые» келоиды представляли собой плотные образования. Клиническая кар-

тина гипертрофических рубцов у пациентов, проживающих в высокогорных регионах, была схожа с таковой у жителей среднегорья (Баку, Гянджа): образования по типу «плюс ткань», чередование эластических тяжей с зонами атрофии, бледно-розовый цвет «молдых» рубцов и цвет здоровой кожи у «старых» рубцов/ Поверхность их гладкая, блестящая, бледно-цианотичного цвета.

Субъективные ощущения пациентов были представлены редкими стреляющими болями в зоне рубца. «Старые» рубцы характеризовались «морщинистой» поверхностью белесоватого оттенка с участками атрофии. Парестезий и болей в таких рубцах не отмечалось.

С Целью выявления особенностей клинических проявлений рубцов кожи в исследуемых группах определяли фототипы кожи, проводили электротермометрию, измеряли импеданс кожи в области различных видов рубцов. Определялись иммунологические показатели и состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов, перенесших различные виды эстетических операций. Определение фототипа кожи проводили соответственно классификации фототипов человеческой кожи по Т.Фицпатрику (1975г.) у 86 пациентов с различными рубцами кожи.

Определяли абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови,  $CO_3$  (Т-лимфоциты),  $CO_{20}$  (В-лимфоциты), субпопуляции Т-лимфоцитов ( $CV_4$ -Т-хелперы,  $CO_8$ -Т-супрессоры), сывороточных иммуноглобулинов А, М, О, Е, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и фагоцитарное число.

Количественное содержание  $CB_3$ ,  $CB_4$ ,  $CO_3$  и  $CO_{20}$ -лимфоцитов определялось методом иммунофлуоресценции «Статус» с использованием набора моноклональных и поликлональных антител.

Количественное содержание общих иммуноглобулинов А, М, О и Е в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, циркулирующие иммунные комплексы- методом преципитации полиэтиленгликоля по Ю.А. Гриневичу и А.И. Алферову

(1981), фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ) - по Н.А. Park (1972). О состоянии ПОЛ судили по содержанию продукта его распада- маломолекулярного диальдегида (МДА). Содержание маломолекулярного диальдегида в сыворотке крови определяли по методу Стальной И.Д. (1975). Принцип метода заключается в том, что при высокой температуре в кислой среде МДА реагирует с 2 тиобарбитуровой кислотой образуя окрашенный триметиновый комплекс, с максимумом поглощения при 532 нм. Молярный коэффициент этого комплекса:  $E = 1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$ . Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию скорости восстановления тетразолиянитросинового (НСТ) в неэнзиматической системе феназинметасульфата (ФМС) и НАДН при длине волны 540. Активность выражали в условных единицах. С целью косвенной оценки уровня обменных процессов, васкуляризации рубцов кожи, а также с целью изучения и влияния шовного материала на формирование патологических рубцов кожи у 86 пациентов определяли электротермометрию кожи. В силу того, что температура тканей организма зависит от целого ряда факторов (температуры, влажности, потоотделения, нейровегетативных реакций и т.д.), относительные значения температуры кожи в зоне рубцов сравнивали с температурой контрольных, симметричных участков. Использовали портативный температурный сенсор для прецизионных измерений фирмы «Philips», с диапазоном измерений от  $0^\circ\text{C}$  до  $80^\circ\text{C}$  и точностью  $0,01^\circ\text{C}$ . Измерения осуществляли при установлении накожных точечных термодатчиков на коже в области рубцов кожи и на соседних здоровых участках кожи. Перед началом исследования больные проходили период адаптации к условиям окружающей среды (температура воздуха в помещении составляла  $20-22^\circ\text{C}$ ). Время измерения в одной точке было равно 1 минуте. При анализе термометрических показателей оценивали не абсолютные величины, а соотношение температур в области рубца и соседних неповрежденных участков, где она составляет от 34,6 на коже головы и верхнего плечевого пояса до 32, 5 на дистальных отделах конечностей.

Таким образом, высчитывается градиент температуры- разница между показателями электротермометрии в области рубца и в области соседней здоровой кожи. Снижение температуры кожи более чем на  $0,5^{\circ}\text{C}$  считается отклонением от нормы. Больным с рубцами кожи термометрию проводили однократно в день поступления. При изучении влияния шовного материала на формирование послеоперационного рубца исследование термометрии производилось с 1-го по 12 день после операции.

С целью оценки состояния рубцов кожи и изучения влияния шовного материала на формирование патологических рубцов кожи у 42 пациентов определяли омическое сопротивление кожи-импеданс. Данный метод основан на измерении омического сопротивления кожи. В основе любых импедансометрических измерений лежит различие электропроводности: у биологических жидкостей электропроводность в 5-10 раз выше, чем у плотных тканей. Следовательно, электропроводность здоровой кожи заметно отличается от рубцовой ткани. Измерение электрического сопротивления рубцовой ткани по сравнению со здоровой кожей является важным показателем обменных процессов. Метод очень прост и доступен. Измерение кожного сопротивления проводили цифровым универсальным измерительным прибором (ЦУИП). Измеряли электросопротивление рубцовой ткани и здоровой кожи вокруг рубца.

Таким образом, высчитывается градиент импеданса- разница между показателями электропроводности в области рубца и в области соседней здоровой кожи. Повышение электрического сопротивления кожи более чем на 1,0 Мом считается отклонением от нормы. Больным с рубцами кожи импедансометрию проводили однократно- в день поступления. При изучении влияния шовного материала на формирование послеоперационного рубца исследование импеданса производилось с 1-го по 12 день после операции.

Проводилась дифференцированная терапия рубцов кожи с учетом вида рубца, его давности, площади поражения, возраста пациента, а также с учетом иммунных показателей и состояния ПОЛ и АОС. При каждой

разновидности рубца проводилось поэтапное лечение,

При лечении гипертрофических и келоидных рубцов применялись следующие методы терапии: 1.Использование лазерного луча аппаратом "Fraction Co2- lazer" мощностью на выходе 12вт- применялась на первом этапе терапии у 20 больных с «молодыми» келоидами (давностью до 5 лет) площадью до 50 кв.см. с различными лазерными наколками для рубцов соответствующей площади.

Лазерное облучение и иссечение аппаратом "Fraction Co2- lazer" мощностью на выходе 12вт- была проведена 8 больному со «старыми» келоидными рубцами давностью существования больше 5 лет. Сочетание применения лазерных технологий дает положительные результаты, при правильном ведении образовавшихся раневых поверхностей после воздействия. Ткань рубца облучали лазерными лучами при плотности излучения от 0,1 до 0,2 Вт/см<sup>2</sup> с последующей немедленной лазерным иссечением рубца. Способ комбинированного лечения рубцов, заключающийся в хирургическом лазерном иссечении рубца с сохранением краев рубцовой ткани, которые одновременно замораживаются жидким азотом. Суть предложенного способа состоит в том, что частичное сохранение узкого края келоидного рубца предотвращает травмирование здоровой кожи, а замораживание сохраненного края келоида жидким азотом приводит к некрозу рубцовой ткани, что в комплексе предотвращает развитие рецидивов келоидного рубца. Хирургическое лазерное иссечение келоида с введением Дипроспан в сохраненные участки рубца применялось у 13 больных в возрасте старше 18 лет с неудовлетворительным результатом послекриодеструкции. Способ комбинированного лечения келоидных рубцов, заключающийся в хирургическом лазерном иссечении келоидного рубца с сохранением краев рубцовой ткани, в которые одновременно производится введение Дипроспан из расчета 40мг. на 5кв. см (но не более 80мг на весь рубец).

Суть предложенного способа состоит в том, что частичное сохранение узкого края рубца предотвращает травмирование здоро-

вой кожи, а введение триамцинолона ацетата приводит к уменьшению синтеза коллагена, глюкозаминогликанов, медиаторов воспаления и пролиферации фибробластов в процессе заживления раны, что предотвращает развитие рецидивов рубца. С целью ухода за раной, образующейся после ТСА пилинга, рекомендовалось применение раствора и Xeragel seria №AZ031RSK0579 20.04/2015 Ксерагеля. США После полного отшелушивания образовавшейся после пилинга плотной корочки (2-3 недели) процедура повторялась 3-хкратно с интервалом 1 месяц. Лечение болевого синдрома при рубцах проводилось 3 пациентам с высокой степенью боли. Применялся препарат Ксерагель, представляющий собой структурный аналог Гамма-аминомасляной кислоты, который усиливая синтез ГАМК снижает количество глутамата и модулирует активность болевых рецепторов. Включение данного препарата в комплексное лечение больных с рубцами с сопутствующим выраженным болевым синдромом основано на его высокой терапевтической эффективности при различных формах невропатических болей. Предполагается, что анальгетический эффект Габапентина развивается вследствие подавления активности кальциевых каналов, в результате чего происходят торможение входа ионов кальция в нейроны и снижение возбудимости мембран. При этом активность натриевых каналов и способность нервных структур, не вовлеченных в процесс патологического гипервозбуждения, к генерации и проведению импульса практически не страдают. С этим связана хорошая переносимость препарата. Препарат назначали по 300 мг 3 раза в день. Продолжительность терапии составляла 14 дней. Результаты лечения оценивались на 1-й (визит 1), 7-й (визит 2) и 14-й (визит 3).

Таким образом. Проведение иммуномодулирующей терапии перед проведением хирургической коррекции патологических рубцов кожи улучшает результаты лечения в 81,3 % случаев. Комбинированные методы лечения гипертрофических и келоидных рубцов, включающие хирургическое лазерное иссечение сохраненных краев келоида или введением в них Дипроспан, являются

более эффективными, чем традиционные методы терапии.

Келоидные и гипертрофические рубцы кожи у лиц, проживающих в долинных районах, встречаются в 6 раз чаще, чем у жителей высокогорья, что связано с изменениями иммунных показателей и активацией процессов свободнорадикального окисления.

В условиях долинных регионов выявлено формирование наиболее выраженных келоидных и гипертрофических рубцов кожи, клинические проявления которых в 2,3 и 1,9 раз соответственно тяжелее, чем у пациентов с келоидными и гипертрофическими рубцами жителей среднегорья и высокогорья.

Гипертрофические и келоидные рубцы кожи в 59,7 % случаев формируются у лиц с IV и V фототипом кожи, проживающих в долинных регионах, в то время как в условиях средне- и высокогорья они формируются у лиц с II и III фототипом (37,8 % случаев).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А.Е. Рубцы как глобальная проблема пластической хирургии // *Анналы пластической, эстетической и реконструктивной хирургии*, 2004, №4, с.41-42
2. Островский Н.В., Белянина И.Б. Некоторые пути преодоления проблемных ситуаций в хирургии ожогов и их последствий // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, 2006, №4, с. 120-121
3. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Попов С.В. Современные технологии хирургического лечения пострадавших от ожогов // *Современные вопросы лечения термических поражений и их последствий: тез. докл. научно-практ. конф. врачей*. Донецк, 2005, с.114-116.
4. Лебедев Ю.Г., Кадиров К.М., Смирнов А.А. Коррекция рубцовых деформаций лица // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*, 2004, №4, с. 100-101
5. Ахмеров Р.Р., Махмутова А.Ф., Бойко А.Е. Использование богатой тромбоцитами плазмы при лечении атрофических изменений кожи // *Анналы пласт, реконстр и эстетит. Хирургии*, 2006, №4, с. 4647
6. Артыков К.П., Ходжамурадов Г.М., Одинаев М.Ф. Хирургия послеоперационных рубцов / *Современная медицина и качество*

жизни пациента: Тез. докл. 54-й годичной конференции ТГМУ, 2006, с.22-23

7. Степанкин С.Н. Некоторые способы профилактики и лечения гипертрофированных и келоидных рубцов // *Анналы пласт., реконс. и эстет. хирургии*, 2002, № 4, с.109-110

8. Нестеров А.С. Система перекисного окисления липидов эритроцитов при хронических дерматозах // *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 2007, №3, с.37-39

9. Панова О.С., Колмакова Е.Ф., Гурочкина Л.П. Современные способы коррекции возрастных дефектов кожи с применением средств с направленным пролонгированным действием // *Русский медицинский журнал*, 2009, №17, с.1074-1076

10. Прогнозирование избыточного рубцеобразования в хирургии // *Хирургия*, 2007, № 2, с. 42-43

## SUMMARY

### Surgical correction of hypertrophic and keloid scarring using new technologies

N.V.Ahmedova

Surgery Scientific Center im.M.A. Topchibashev

The Scientific Center of Surgery im.M.A. Topchibashev and Medilyuks clinic, inpatient treatment were 86 patients, age of the patients ranged from 25 to 62 years, with the scars of the skin, living in the highlands regions (Baku, Ganja, Gabala) of Azerbaijan for the period 2011-2016. including The-significantly, where the results were presented retro and prospective analysis of the treatment. Hyper trophic skin and keloid scars formed 59.7% of patients with IV and V-type photo skin residing in lowland regions, while in a medium-and you are formed sokogorya patients with II and III phototype (37.8% of cases).

Поступила: 25.04.2016

## Воспалительные заболевания придатков матки: современное представление о механизме развития

**Н.М. Камилова, У.Г. Алиева, С.Д. Кулиева, В.А. Гусейнова**

*Азербайджанский медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии I, г.Баку*

Воспалительные заболевания придатков матки ВЗПМ занимают не только лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости, но и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин, создавая тем самым медицинские, социальные и экономические проблемы во всем мире. Во всех странах мира в последние годы отмечено повышение на 13-30% частоты воспалительных заболеваний органов малого таза в общей популяции женщин репродуктивного возраста, составляя 60-65 % гинекологических заболеваний по данным обращаемости в женские консультации и 30 % среди больных, направленных на лечение в стационар. В последние годы отмечен рост числа воспалительных заболеваний половых органов, особенно в группах женщин в возрасте 20-24 лет (в 1,4 раза) и 25-29 лет (в 1,8 раза) [1,2].

Характерной особенностью воспалительных заболеваний придатков матки в современных условиях является субклиническое, латентное течение, большая частота первично-хронических форм заболевания, редко встречающийся мономикробный характер возбудителей и, соответственно, большая частота смешанных полимикробных процессов (микст-инфекций), развивающихся на фоне дисбиотических состояний, характеризующихся выделением микроорганизмов с высокими персистентными свойствами [3,4].

В литературе имеются убедительные доказательства того, что в настоящее время общемедицинской тенденцией является ослабление защитных сил организма. Это связано с рядом причин, в частности, с авитаминозами, недостаточным питанием, неблагоприятной экологической обстановкой, стрессовыми ситуациями, фармакологическим бумом с бесконтрольным применением

лекарственных средств и в первую очередь антибиотиков, низким уровнем жизни, сопутствующей экстрагенитальной патологией (эндокринно-обменные, урологические заболевания и др.) [5,6].

Ведущую роль в патогенезе воспалительных заболеваний играют инфекции, передающиеся половым путем, растущее число внутриматочных манипуляций, которые приводят к ослаблению и повреждению барьерных механизмов. Следует отметить и новые социально-экономические факторы, характерные для современного общества-из-за угрозы безработицы вынужденный отказ от госпитализации, позднее обращение за медицинской помощью, «эпидемия» самолечения воспалительных заболеваний [7,8].

В современной акушерской и гинекологической практике отсутствует точная терминология этиопатогенеза различных септических и воспалительных заболеваний женских половых органов. К воспалительным заболеваниям органов малого таза относятся воспаление эндометрия (миометрия), маточных труб, яичников и тазовой брюшины. Изолированное воспаление этих отделов полового тракта в клинической практике встречается редко, т.к. все они связаны в единое функциональное целое. По мнению Сметник В.П., Тумилович Л.Г. (2015) клинически дифференцировать каждую локализацию практически невозможно и нецелесообразно. В связи с чем в отечественной литературе в последние годы наиболее часто используется термин «Воспалительные заболевания органов малого таза» («ВЗОМТ»), а в англоязычной литературе- «pelvic inflammatory disease», подразумевая взаимосвязь воспалительных изменений организма [8].

Воспалительные заболевания придатков матки вызывают системные изменения в организме женщины, вовлекающие не только женские половые органы, но и практически все системы организма. Патологический процесс охватывает психо-эмоциональную сферу, вегетативную регуляцию организма, все виды обмена, иммунный статус, секрецию и метаболизм гонадотропных и яичниковых гормонов [10].

Патогенез патологических процессов развивается из функциональных нарушений центральных и периферических звеньев системы гипоталамус-гипофиз-яичники- кора надпочечников. Указанные изменения являются следствием как деструктивных процессов в самих яичниках, так и изменений базального уровня и ритма секреции гонадотропных гормонов гипофиза [11,12]. Имеющийся дисбаланс усугубляется при длительном течении воспалительного процесса. Установлено, что длительное течение заболевания в органах малого таза с частыми обострениями может способствовать истощению функциональных резервов ферментативных систем в корковом слое надпочечников, приводить к их дисфункции- со снижением выработки глюкокортикоидов и андрогенов, что в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на течение воспалительного процесса. Важное значение имеют возникающие вторичные изменения нервной системы по восходящему типу, которые могут локализоваться не только в периферических отделах вегетативной нервной системы, проявляясь ганглионевритами, плекситами, невралгиями, но и нарушениями функциональной активности гипоталамуса, ретикулярной формации, других отделов центральной нервной системы [13].

По мнению большинства исследователей, при воспалительных заболеваниях придатков матки развивается синдром эндогенной интоксикации, под которым подразумевают сложный симптомокомплекс клинических проявлений болезни, сочетающийся с нарушением макро- и микроциркуляции крови, снижением обменных процессов, нарушением кислотно-основного состояния, структурными и ультраструктурными изменениями в клетках органов и тканей [14]. Фактором, усугубляющим течение синдрома эндогенной интоксикации, является нарушение деятельности органов и систем организма, ответственных за связывание, интоксикацию и выведение токсических веществ.

Тогда что же мы подразумеваем под термином «воспаление»?

Воспаление- это ответ на генерализованное действие факторов повреждения. Прежде всего, следует учитывать, что воспали-

тельная реакция складывается из трех взаимосвязанных компонентов:

а)повреждение клеточных элементов в патологическом очаге (альтерация);

б)нарушение кровообращения и проницаемости сосудов микроциркуляторного русла с переходом из крови в ткани жидкости, белков, форменных элементов крови (экссудация).

в)размножение клеток (пролиферация) [15].

К большому сожалению, клиницисты часто не учитывают начальный фактор патогенеза развития воспаления в связи с чем, воспалительный процесс приобретает хроническое или латентное течение. Хроническое воспаление в целом выглядит как длительно протекающая альтерация и экссудация и зависит от медиаторов, которые подразделяются на клеточные и гуморальные. В данной статье, мы хотели бы рассмотреть основные медиаторы, изучение которых важно для правильной диагностики воспалительного процесса.

Одним из главных медиаторов воспаления является **гистами**, который синтезируется и гранулируется в тучных клетках (лаброцитах) и в базофилах. Гистамин стимулирует фагоцитоз, усиливает хемотаксис фагоцитов и митогенез лимфоцитов. Следует указать, что действие гистамина весьма кратко-срочно, так как он очень быстро разрушается соответствующими ферментами, и в дальнейшем сосудистые реакции в очаге воспаления поддерживаются другими медиаторами. Наряду с гистамином в очаге воспаления серотонин, который циркулирует и обеспечивает расширение артериол и повышает проницаемость микрососудов. Кроме того, серотонин способствует спазму венул и тромбообразованию в этих посткапиллярных сосудах, что и обеспечивает развитие венозной гиперемии при воспалении [16].

Необходимо отметить важную роль в развитии воспалительного процесса лизосом тканевых клеток, а также гранулоцитов, тучных клеток и базофилов. Ферменты лизосом (протеазы, липазы, фосфатазы, гликозидазы) вызывают вторичную альтерацию и экссудацию, в связи с дегрануляцией тучных клеток, активацией кининовой системы

плазмы крови и, за счет действия фосфолипаз, запускают каскад образования ряда биологически активных веществ, синтезирующихся из фосфолипидов клеточных мембран. Именно поэтому лизосомы принято называть «пусковыми площадками воспаления» [17].

Немаловажное значение в развитии воспаления отводится простагландинам. Так, простагландины группы E вызывают расширение сосудов, потенцируя действие гистамина и серотонина, обладают хемотаксическим действием по отношению к поли- и мононуклеарам крови. На стадии же пролиферации простагландины этой группы усиливают синтез коллагена фибробластами. Участвуя в сложных взаимоотношениях с рядом цитокинов, простагландины этой группы возбуждают лихорадочную реакцию [18].

Ведущее значение в организации воспалительного ответа, в том числе и при воспалении придатков матки отводится *гуморальным (плазменным) медиаторам воспаления*, к которым относятся следующие биологически активные вещества- кинины, система комплемента, интерлейкины, интерфероны и т.д.

Активные кинины выполняют функцию вазодилатации и повышения проницаемости сосудов и довольно быстро разрушаются под действием разнообразных кининов. В процессе активации кининов участвует гистамин, протеазы распадающихся при воспалении клеток, катионные белки лейкоцитов и некоторые другие вещества, образующиеся в очаге воспаления.

Система комплемента- это часть иммунной системы, осуществляющая *неспецифическую защиту* от бактерий и других, вредных для организма антигенов. Она состоит более чем из 20 различных белков- факторов (компонентов) комплемента, находящихся в плазме крови и составляющих около 4% от всех белков плазмы [19,20].

Помимо указанных выше медиаторов воспаления, значительную роль в развитии и регуляции воспалительной реакции играют цитокины- низкомолекулярные белки, лишённые антигенной специфичности и являющиеся посредниками межклеточных взаимоотношений при воспалении, формирова-

нии иммунного ответа организма, гемопоэзе и ряде других межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины нельзя отнести к клеточным медиаторам воспаления или к гуморальным. Они занимают особую «нишу» в регуляции воспаления [20].

Несмотря на весьма значительные функциональные различия цитокинов, их объединяют несколько важных признаков. Так, для цитокинов характерна функциональная взаимозаменяемость. Кроме того, при участии в регуляторных процессах цитокины способны к *синергизму* или к *антагонизму*. Некоторые цитокины могут индуцировать синтез других цитокинов, активируя для этого соответствующие клетки иммунной системы. К сожалению, все цитокины обладают коротким периодом действия

Существует несколько классификаций цитокинов [21]. Наиболее обоснованной нам видится следующая, это прежде всего:

-*Интерлейкины (IL)*. В настоящее время описано 18 видов (от IL-1 до IL-18) интерлейкинов.

-*Колонистимулирующие факторы (CSFs)*. Эти цитокины являются факторами роста гемопоэза (лимфопоэза, монопоэза, гранулопоэза).

-*Интерфероны (IFNs)*. Интерфероны активируют естественные клетки-киллеры, ингибируют репродукцию вирусов и могут участвовать в генерации ряда других цитокинов, активируя соответствующие клетки иммунной системы.

-*Факторы некроза опухолей (TNFs)*. Из многочисленных функций этих цитокинов следует выделить их способность противостоять инфекционному началу и обладание противоопухолевой активностью.

-*Хемокины*. Основной функцией многих цитокинов, входящих в эту группу, является стимуляция хемотаксиса практически всех клеток иммунной системы [22].

Но, вместе с тем патогенез развития воспалительного процесса в организме в целом и в том числе со стороны женских половых органов остается нерешенным до конца. Перспективным в этом отношении представляется определение наиболее информативных, прогностических показателей, которые будут способствовать познанию некоторых

патогенетических механизмов развития воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

В настоящее время придается важное значение в развитии воспалительного процесса белкам острой фазы воспаления (С-реактивный белок), перекисному окислению липидов (ПОЛ), глутатионовой системе и т.д.

Таким образом, для постановки диагноза необходимо большое количество анализов и даже проведение всех анализов не дает 100% чувствительности и специфичности, а также является экономически затратно [23].

С этой точки зрения, для понимания патогенеза воспалительных процессов органов малого таза имеет изучение так называемой ферментативной системы. В последние годы значительное внимание уделяется комплексной оценке оксидативного стресса, при многих патологических процессах, в том числе при воспалении, как ответ на гипоксические изменения в организме. Немаловажное значение имеет, что эффект окислительного стресса является первичной причиной или одним из основных звеньев патогенеза многих заболеваний. Поэтому так важно, изучение «специальной системы защиты», так называемой антиоксидантной, которая устраняет нарушения уже на уровне клеточных структур. Многочисленные исследования показали, что раннее выявление компонентов системы «окислительный стресс - антиоксидантная защита» будет способствовать своевременному и более благоприятному исходу патологических процессов в организме, в том числе при воспалениях женских половых органов [24].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Гинекология, 2013, №6, с.46-49.
2. Кулавский В.А., Сидоров А.П. Современные особенности воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Здравоохранение Башкирстана, 2005, Спец. выпуск. №8, с.103-104.
3. Духин А.О. Садвакасова Б.Б. Современные аспекты лечебной тактики гнойных воспалительных заболеваний придатков мат-

ки // Пробл. Репродукции, 2008, Спец. Вып, с.281-282.

4. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011

5. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 2007, 160 с.

6. Лихачев В.К. Воспалительные заболевания женских половых органов. Практическая гинекология: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007, 664 с.

7. Радзинский В.Е. Острые и хронические воспалительные заболевания женских половых органов / Под ред. В.Е. Радзинского М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 227.

8. Tsokos M. Postmortem diagnosis of sepsis // *Forens. Scien. Internat*, 2007, vol.165, p.155-164.

9. Сметник В., Тумулович Л. Неоперативная гинекология. М.: Медицинское информационное агентство, 2006, 532

10. Богданова А.М. Современные методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Урал, мед. журн.*, 2009, № 10, с.155-160.

11. Серов В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А. и др.; Гинекология: Руководство для врачей / под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. М.: Литтерра, 2008, 840 с.

12. Кузьмин В.Н. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Фарматека*, 2008, № 4, с.168-170.

13. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // *РМЖ*, 2011, № 19, с. 46-50.

14. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009

15. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Воспалительные заболевания женских половых органов. Брошюра практического гинеколога. М., 2007

16. Уткин Е.В., Кулавский В.А. Основные причины развития и современные тенденции

в клиническом течении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Российский вестник акушера гинеколога*, 2008, Т. 8, № 1, с. 40-44.

17. Хардигов А.В. Хронический сальпингоофорит: патогенетические механизмы формирования, диагностическая и лечебная тактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. Наук. М., 2010, 21с.

18. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бриль Г.Е. Инфекционный процесс. М., Издательство «Академия естествознания», 2006, 484 с.

19. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов // *Гинекология*, 2006, №8 (4), с. 8-15.

20. *Pelvic Inflammatory Disease* / Edited by R.L. Sweet, H.C. Wiesenfeld. – London and New York: Taylor & Francis, 2006, 173 p.

21. Simms I., Stephenson J.M., Mallinson H. et al Risk factors associated with pelvic inflammatory disease: a UK study // *Sex. Transm. Infect.*, 2006, vol. 82, p. 452-457.

22. Haggerty C.L., Ness R.B. Epidemiology, pathogenesis and treatment pelvic inflammatory disease// *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.*, 2006, vol. 4, № 2, p. 235-247

23. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy // режим доступа: [http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis\\_strategy.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf)

24. *Pelvic inflammatory disease* / ed. by R.L. Sweet, H.C. Wiesenfeld. London; New-York : Taylor & Francis, 2006, 174 p.

25. Zhao W.H., Hao M. Pelvic inflammatory disease: a retrospective clinical analysis of 1,922 cases in north china // *GynecolObstet Invest*, 2014, № 77(3), p. 169-175.

#### SUMMARY

**Inflammatory diseases of the uterus: a modern representation-tion of the mechanism of development**

**N.M. Kamilova, U.A. Aliyeva, S.D. Guliyeva, V.A. Huseynova**  
**Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology I, Baku**

Inflammatory diseases of the uterus appendages VZPM occupy not only a leading position in the structure of gynecological diseases, but also the most common cause of violations of women's reproductive health, thereby creating a

medical, social and economic problems around the world. In all countries of the world in the last go-dy was an increase in the 13-30% frequency of inflammatory diseases of the pelvic organs in the general population of women of reproductive age, accounting for 60-65% of gynecologists-cal diseases according negotiability antenatal care and 30% of large GOVERN-

MENTAL, designed for treatment in the hospital. In recent years there has been growth-enforcement of the inflammatory diseases of the genital organs, particularly in women in the age group 20-24 years old (1.4 times) and 25-29 (1.8 times).

Поступила: 02.05.2016

## **Влияние зофеноприла и небиволола на уровень ренин и альдостерона плазмы крови у женщин с артериальной гипертонией в постменопаузальном периоде с сопутствующим метаболический синдромом**

**Г.Ч.Алиева**

*Научно-исследовательский институт кардиологии им.акад. Дж. Абдуллаева*

Артериальная гипертония (АГ) помимо большой распространенности, находится на первом месте как причина развития фатальных осложнений (А.Г. Евдокимова с соавт.,2008). Причиной смерти от инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) в более 50% случаев является высокий уровень артериального давления (АД).

Важное значение в появлении и развитии АГ придается симпатической нервной системе (СНС), которая одновременно с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствует задержке ионов натрия и воды, приводя к вазоконструкции и повышению АД. Альдостерону, среди компонентов РААС, над контролем уровня АД принадлежит большая роль, а его продукция регулируется активностью предшествующих составляющих РААС. Увеличение концентрации ре-

нина в плазме крови, обычно, сопровождается увеличением плазменной концентрации альдостерона.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования стало изучение изменений уровня ренина и альдостерона в плазме крови у женщин с АГ в постменопаузальном периоде (ПМПП) с сопутствующим метаболическим синдромом (МС) на фоне лечения зофеноприлом и небивололом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами обследована 41 пациентка с АГ в ПМПП с МС в возрасте от 43-62 лет, которые в зависимости от медикаментозной терапии были разделены на 2 подгруппы. Первой подгруппе (21 человек) в качестве гипотензивной терапии назначался ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)- зофеноприл (зокардис «Берлин Хеми» Германия), второй-кардиоселективный

β-адреноблокатор III поколения небиволол (небилет «Берлин Хеми» Германия) (20 человек).

Повышение АД больные связывали с наступлением физиологической менопаузы от 2 до 12 лет. Длительность АГ от 4 до 16 лет (в среднем  $8,7 \pm 0,2$ ).

Диагноз МС ставился согласно критериям, предположенным рабочей группой экспертов по лечению гиперхолестеринемии NCEPATR III (Adult Treatment Panel III, 2001) и варифицировался при наличии, трех и более критериев из пяти. В число критериев входили окружность талии ( $>102$  см у мужчин,  $>88$  см у женщин), триглицериды ТГ ( $\geq 150$  мг/дл-  $1,7$  ммоль/л), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХСЛПВП-  $<40$  мг/дл-  $1,0$  ммоль/л, у мужчин;  $<50$  мг/дл-  $1,3$  ммоль/л у женщин), АД  $\geq 130/85$  мм.рт.ст; уровень глюкозы натощак  $\geq 110$  мг/дл ( $6,1$  ммоль/л).

Определение ренина и альдостерона в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) применялись наборы реактивного производства фирмы

IBL (Германия): ReninRE 53321, альдостерон ДВ 52001. Измерения проводились на вертикальном фотометре Stat Fax300 (USA). Кровь у больных забиралась и хранилась согласно рекомендациям по использованию вышеизложенного набора реактивов.

У больной I подгруппы определяли уровень ренина и альдостерона в плазме крови до начала и после длительной терапии (6 месяцев). Лечение проводилось зофеноприлом в дозе 15-30 мг/сут. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу методом титрования увеличивали до 45-60 мг/сут (в среднем  $55,6 \pm 6,2$  мг).

В исследование не включались больные с тяжелой формой сахарного диабета (СД), заболеваниями легких (бронхиальной астмой, острой пневмонией), после перенесенного инфаркта миокарда, нарушениями ритма сердца, с аллергической реакцией на компоненты препарата, симпатическими гипертониями.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Ниже в таблице представлены показатели ренина и альдостерона.

**Таблица 1. Уровень ренина и альдостерона в плазме крови у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде с метаболическим синдромом (I подгруппа)**

Показатели	До лечения (n=21)	После лечения (n=24)	Норматив
Ренин, нг/мл	$38,1 \pm 5,8$ (9,4-101,1)	$18,4 \pm 2,5^{^^}$ (5,02-42,5)	4,0-37,0
Альдостерон, нг/мл	$115,7 \pm 13,3$ (43,3-219,0)	$47,8 \pm 8,9^{^^^}$ (27,1-151,0)	27-272

Прим.: статистически значимая разница с показателями. До лечения: ^-  $p < 0,05$ ; ^^  $p < 0,01$ ; ^^<sup>^</sup>  $p < 0,001$ .

Из таблицы следует, что если до лечения зофеноприлом, величины ренина и альдостерона превышали норму, то после проведенной терапии оба показателя имели тенденцию к нормализации. Уровень ренина и альдостерона снизился соответственно на 51,7%,  $p < 0,01$  и на 58,7%,  $p < 0,001$ - по сравнению с исходными данными. До лечения у 11 человек (52,4%) содержание ренина в плазме крови находилось выше нормы, у 10 (47,6%) пациенток приближались к норме. После проведенной терапии высокие показатели ренина оставались лишь у 4-х больных (19,0%). У 17 пациенток (81,0%) содержание ренина в плазме крови приближалась к нор-

ме. Ни до, ни после лечения уровень ренина не был ниже нормы, ни у одной больной. Уровень альдостерона у женщин с АГ в ПМПП с МС (I подгруппа) как до, так и после лечения зофеноприлом был в пределах нормальных референтных значений. У 13 (61,9%) пациенток уровень альдостерона до лечения находился у верхней границы нормы, а у 8 (38,1%) - на нижних уровнях. После длительного лечения число больных с нормальной концентрацией альдостерона достигло 15 человек (71,4%). Лишь у 6 (28,6%) содержание альдостерона в плазме крови находилось у верхних пределов нормы.

Таким образом, длительная терапия зофеноприлом женщин с АГ в ПМПП и МС способствует уменьшению содержания в плазме крови к норме как ренина и, в особенности альдостерона.

У второй подгруппы, получавшей длительную терапию высокоселективным вазо-

дилатирующим β-блокатором III поколения небивололом с титрованием дозы от 2,5 до максимальной суточной 10 мг также определяли ренин и альдостерон в плазме крови. Полученные данные представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Уровень ренина и альдостерона в плазме крови у женщин с АГ и МС в ПМПП на фоне лечения небивололам**

Показатели	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)	Норма
Ренин, нг/мл	43,1±6,1 (11,1-101,1)	18,9±2,5 <sup>^^</sup> (5,02-52,3)	4,0-37,0
Альдостерон, нг/мл	110±18,9 (40,0-213,0)	77,6±6,7 <sup>^^</sup> (39,6-180,1)	27-272

Примечание: статистически значимая разница с показателями. До лечения: <sup>^</sup>-  $p_0 < 0,05$ ; <sup>^^</sup>  $p_0 < 0,01$ ; <sup>^^^</sup>  $p_0 < 0,001$ .

Из таблицы следует, что проведенная терапия способствовала тенденции вышеуказанных показателей к норме. Так, содержание ренина и альдостерона после лечения достоверно снизилось, соответственно на 56,2%  $p < 0,001$  и на 29,5%  $p < 0,01$  по сравнению с результатами до лечения. Если у 15 (75,0%) пациенток исходно содержание ренина в плазме крови было выше нормы, а у 5 (25%)- приближались к ней, то в результате проведенной длительной терапии небивололом, то есть к концу 6-го месяца, 18 женщин (90,0%) имели нормальные показатели ренина, лишь у 2-х (10,0%) этот показатель превышал нормативы. Необходимо также отметить, что ни у одной больной исходно и после лечения содержание ренина в плазме крови не было ниже нормативов.

Содержание же альдостерона во II-ой подгруппе исходно и после лечения находилось в нормальных пределах. Однако, необходимо отметить, что исходно у 12 больных (60,0%) уровень альдостерона приближался к верхним границам нормы, а у 8 (40,0%) находился на нижнем уровне, то после длительной терапии небивололом, в течении 6-ти месяцев, повышенный показатель оставался лишь у 9 (45,0%) больных. Содержание альдостерона в плазме крови у 11 (55,0%) находилось в нижних пределах нормы.

Результаты данного исследования позволили прийти к выводу о том, что длительная терапия кардиоселективным β-блокатором небивололом женщин с АГ и МС в ПМПП способствует значительному снижению как содержания в плазме крови альдостерона, так и в особенности, ренина. Это еще раз доказывает антирениновую активность кардиоселективных β-блокаторов в терапии больных с АГ и МС.

В исследовании Мычка В.Б. (2011 г.) также обнаружено достоверное снижение уровня альдостерона (в 2 раза) у больных сахарным диабетом 2-го типа и МС при терапии небивололом.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что два современных препарата- иАПФзофеноприл и кардиоселективный β-блокатор небиволол являются эффективными и безопасными для лечения женщин с АГ и МС в ПМПП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Г.Ф., Лерман О.В., Коняхина И.П. и др. Сравнение воздействия на качество жизни больных с артериальной гипертензией длительной терапии препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему / Российский национальный конгресс кардиологов. М., 2011, с.14-15

2. Даношия П.Х., Потемкина Н.Г., Селиванова Г.В. Артериальная гипертензия. М.: Миклош, 2007, с.168

3. Евдокимова А.Г., Ольхин В.А., Леоненко Н.В. Органопротективные эффекты зофеноприла у больных с артериальной гипертензией // Системные гипертензии, 2008, №3, с.51-54

4. Мычка В.Б. Применение небиволола у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. Эффективная фармакотерапия // Кардиология и ангиология, 2011, №4

**SUMMARY**

**Influence of zofenopril and nebivolol on renin and aldosterone plasma levels in hypertensive women postmenopausal period with concomitant metabolic syndrome**

**G.Ch.Aliyeva**

**Scientific-Research Institute of Cardiology named J.Abdullayev**

We conducted a survey of 41 women with hypertension and metabolic syndrome in postmenopausal women. Depending on the kind of antihypertensive therapy, patients were divided into two subgroups. The first subgroup (21 persons) received as a hypotensive therapy with ACE inhibitors, zofenopril, a second subgroup (20)-  $\beta$ -blocker nebivolol III generation. In both groups, the content was determined by renin and aldosterone in the blood plasma at baseline and after long-term treatment. The results made it possible to conclude that in both cases the therapy contributed to the trend indicators to normal.

Поступила: 15.01.2016

**Особенности рентгеноморфологической картины у больных с тяжелым течением хронической обструктивной болезнью легких**

**В.А.Абдуллаев**

*Научно-исследовательский институт легочных болезней, г. Баку*

За последние два десятилетия смертность вследствие ХОБЛ удваивается каждые пять лет и на данный момент они занимают уже четвертое место в мире среди причин смерти. Для этих заболеваний характерна тенденция к прогрессивному ухудшению параметров легочной вентиляции, выражающаяся в проградцентном падении ОФВ1 по данным многолетнего мониторинга, постепенной утрате обратимого компонента обструкции, нарастании вентиляционно-перфузионных нарушений. При этом многие исследователи обращают внимание на изменение характера заболевания с утратой его нозологической специфичности по достижении критического уровня бронхообструкции (ОФВ1 менее 1,5 л или 30% от должного значения). В клинической картине ведущими становятся одыш-

ка, значительно ограничивающая физическую активность, и частое рецидивирование бронхолегочной инфекции. К сожалению, именно на этом этапе многие больные впервые обращаются за медицинской помощью. Обычно врачи придерживаются мнения о неблагоприятном прогнозе для большинства таких пациентов и значительно сужают круг лечебно-диагностических мероприятий, забывая один из основных постулатов медицины: "В различных случаях различно". В частности, в полной мере не используются возможности метода компьютерной томографии, который позволяет получать детальную информацию о характере и распространенности диффузных изменений легочной ткани с оценкой степени ее морфологической перестройки.

ЦЕЛЬЮ исследования явилось обоснование необходимости детальной оценки функционального состояния кардиореспираторной системы и прижизненных изменений макроструктуры легких при тяжелом течении ХОБЛ с последующим дифференцированным подходом к прогнозу и лечению. В этой связи, проведено сопоставление, степени снижения толерантности к физической нагрузке, лабораторных проявлений дыхательной недостаточности (ДН), нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), нарушений легочной гемодинамики и рентгеноморфологических данных.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Обследованы 34 ( $30,1 \pm 4,3\%$ ) больных - 31 ( $91,2 \pm 4,8\%$ ) мужчин и 3 ( $8,8 \pm 4,8\%$ ) женщины в среднем возрасте  $60,7 \pm 11,8$  лет, курильщиков, с длительным (15 лет и более) течением ХОБЛ. В зависимости от степени снижения толерантности к физической нагрузке в соответствии с общепринятыми клиническими критериям степеней ДН больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включили 10 пациентов ( $29,4 \pm 7,8\%$ ) без цианоза, у которых одышка возникала при физических нагрузках, превышающих повседневную, во 2-ю - 10 пациентов ( $29,4 \pm 7,8\%$ ), у которых цианоз не был выражен, но одышка возникал при большинстве привычных повседневных нагрузках, в 3-ю - 14 пациентов ( $41,2 \pm 8,4\%$ ) с одышкой при минимальной физической нагрузке и в покое, у которых отчетливо выявлялись цианоз и участие в дыхании вспомогательной мускулатуры.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Несмотря на то, что рентгеноморфологическая картина по данным ВРКТ (внелегочная рентгеновская компьютерная томография) характеризовалась значительным полиморфизмом выявленных изменений, можно с уверенностью говорить о преобладании определенных изменений в отдельных группах обследованных.

Для 1-ой группы были более характерны различные варианты эмфиземы - внутридольковая, сливная внутридольковая, парасептальная, которые имели место во всех отделах обоих легких. Буллезная эмфизема была представлена у некоторых больных единич-

ными буллами. В ряде случаев выявлялось также умеренно выраженное утолщение стенок бронхов. Сопоставляя рентгеноморфологические особенности данной группы с функциональными нарушениями, следует отметить, что даже распространенный характер эмфизематозных изменений с наличием, как холинэргического, так и устойчивого эмфизематозного компонента обструкции и преобладанием остаточного объема легких (хотя и меньшей по сравнению с другими группами) при отсутствии множественных булл, не сопровождается снижением сатурации в покое и отклонениями газового состава крови. Описанному типу структурно-функциональных нарушений соответствуют, по-видимому, высокая толерантность к физическим нагрузкам и более медленные темпы формирования легочной гипертензии.

Для 2-й группы основным рентгенологическим признаком было утолщение стенок бронхов различного калибра, которое обычно характеризует наличие диффузного воспаления и фиброзных изменений. Другие симптомы - бронхо- и бронхиолоэктазы, внутридольковая эмфизема - встречались реже и были выражены в меньшей степени. Резкое снижение ОФВ1 с изменением криво поток-объем по варианту устойчивой генерализованной обструкции, а также перераспределение статических легочных объемов в пользу остаточного объема в данной группе, очевидно, не могли быть объяснены значительной структурной перестройкой легочной ткани, а скорее были связаны с наличием активного диффузного воспалительного процесса в бронхах и их гиперреактивностью. В формировании легочной гипертензии может обсуждаться роль как длительно существующего диффузного воспаления, так и нагрузочных эпизодов гипоксемии.

В 3-й группе по данным ВРКТ можно было выявить, по крайней мере, 2 типичных варианта перестройки легочной ткани. У 8 ( $7,1 \pm 2,4\%$ ) пациентов наблюдалась рентгенологическая картина с преобладанием буллезной эмфиземы (множественные эмфизематозные буллы в различных отделах легких), выявлялись также единичные бронхоэктазы. У других 6-и ( $5,3 \pm 2,1\%$ ) больных отмечались множественные (цилиндрические и

мешотчатые), утолщение стенок бронхов, внутридольковая эмфизема. У некоторых пациентов выявлялась картина «мозаичной перфузии». Таким образом, преобладание в данной группе грубых деформирующих деструктивно-дистрофических процессов в легких обуславливало значительное изменение структуры легочных объемов (гиперинфляция по данным функционального исследования) и приводило к выраженным изменениям газового состава крови (снижение сатурации, гипоксемия, гиперкапния), формированию легочной гипертензии и значительному снижению толерантности к физической нагрузке. Особое значение для буллезной эмфиземы имел фактор длительного курения. Выявление в ряде случаев характерной рентгенологической картины «мозаичной перфузии» заставляло обсуждать возможность констриктивного бронхиолита в результате инфекции, вдыхания токсических дымов, а также хронической тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

У пациентов всех 3-х групп имели место единичные или множественные участки

фиброза (множественные чаще в 3-й группе). Наиболее вероятной причиной их формирования следует считать рецидивирование бронхолегочной инфекции. В ряде случаев наличие плотных очагов с кальцинатами, а также плевральные наслоения и кальцификации плевры заставляло обсуждать посттуберкулезный характер некоторых изменений. Степень выраженности диффузного интерстициального фиброза не была значительной и не зависела от принадлежности к той или иной группе.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что при внешней однотипности клинических проявлений и функциональных нарушений у больных с тяжелым течением ХОБЛ структурные изменения легочной ткани, выявляемые методом ВРКТ, могут значительно различаться. От характера структурных изменений, который может указывать на различную этиологию и особенности течения ХОБЛ, могут зависеть степень ДН, легочной гипертензии и, следовательно, прогноз заболевания (Таблица 1).

**Таблица 1. Характеристики основных показателей НД у больных с тяжелым течением ХОБЛ**

Исследуемые параметры	Структурно-функциональный тип			
	1-й тип	2-й тип	3-й тип	4-й тип
Курение	-	+	+	++
ИМТ	Не изменяется	Незначительное снижение	Дефицит	Значительное снижение
Толерантность к физической нагрузке	Высокая	Снижение	Значительное снижение	Значительное снижение
Снижение SpO <sub>2</sub>	отсутствует	снижение	снижение	Значительное снижение
Изменение газового состава капиллярной крови	отсутствует	гипоксемия	гипоксемия, гиперкапния	Сильные гипоксемия, гиперкапния
ООЛ	Преобладание	Преобладание	Не изменяется	Снижение
Прирост ОФВ <sub>1</sub>	Прирост	Снижение	Резкое снижение	Резкое снижение
Легочная гипертензия	Медленные темпы формирования	Формирование	Формирование	Резкое формирование

**Таблица 2. Основные структурно- функциональные типы нарушений у больных с тяжелым течением ХОБЛ**

	Рентгеноморфологические изменения
1 группа	Различные варианты эмфиземы (внутридольковая, сливная внутридольковая, парасептальная). Буллезная эмфизема была представлена у некоторых больных единичными буллами. Умеренно выраженное утолщение стенок бронхов
2 группа	Утолщение стенок бронхов различного калибра.

	Бронхо- и бронхиолоэктазы, внутридольковая эмфизема - встречались реже и были выражены в меньшей степени.
3 группа	Отмечались буллезные эмфиземы (множественные эмфизематозные буллы цилиндрические и мешотчатые), утолщение стенок бронхов, внутридольковая эмфизема. Единично выявлялась картина «мозаичной перфузии». Преобладание множественных бронхоэктазов
4 группа	Преобладание утолщения стенок бронхов разного калибра, реже - бронхо – и бронхиолоэктазы, внутридольковая эмфизема, множественные участки фиброза

Ориентируясь прежде всего на характер рентгеноморфологических изменений, мы предлагаем выделять 4 типичных варианта структурно- функциональных нарушений, характерных для тяжелого течения ХОБЛ: 1-й с преобладанием буллезной эмфиземы, 2-й - с преобладанием других типов эмфиземы (внутридольковая, парасептальная), 3-й с преобладанием множественных бронхоэктазов, 4-й - с преобладанием утолщения стенок бронхов. Качественные характеристики этих вариантов приводятся в таблице 2.

Наиболее неблагоприятными по своему течению, очевидно, следует признать 1-й и 3-й структурно-функциональные типы. Наличие выраженных деструктивно- дистрофических изменений легких, выраженной ДН с дефицитом массы тела и легочной гипертензии позволяет прогнозировать низкую эффективность терапевтических программ. В случае буллезной эмфиземы основные надежды возлагаются на хирургические методы лечения с редукцией остаточного объема легких. При наличии признаков воспалительного процесса, вносящего определенный вклад в прогрессирующее течение заболевания и формирование ДН при 2-м и 4-м типах, улучшение может быть достигнуто в результате эффективной противовоспалительной и бронхолитической терапии, причем при 4-м типе необходима медикаментозная коррекция уже имеющихся гемодинамических нарушений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чесникова А.И. Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких: Авторф. дис ... док-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2005, 288с.  
 2. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно- сосудистые заболевания: меха-

низмы ассоциации // Пульмонология, 2008, №1, с.5-13

3. Sin D.D., S.F. Man. COPD as risk fo cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Arch. Thorax Soc. 2005. 2(1)8-11,

4. Кароли Н.А., Ребров А.П. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) // Пульмонология, 2007, №3, с.77-80

5. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология, 2008, №5, с.71-74

**SUMMARY**

**Features rentgenomorfologicheskoy pattern in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease**

**V.A.Abdullayev**

**Scientific-Research Institute of Lung Diseases, Baku**

The aim of the study was to investigate the characteristics of rentgenomorfologicheskoy pattern in patients with severe COPD. A total of 34 (30,1±4,3%) patients - 31 (91,2±4,8%) male and 3 (8,8 ± 4,8%) women in the average age of 60,7±11,8 years , smokers, long (15 years and over) COPD. Depending on the degree of reduction in exercise tolerance in accordance with generally accepted clinical criteria degrees DN patients were divided into 3 groups. In the 1 th group included 10 patients (29,4±7,8%) without cyanosis, in which dyspnea occurred during exercise, exceeding the daily, the 2nd - 10 patients (29,4±7,8%), who was not pronounced cyanosis, shortness of breath but arose in the majority of the usual daily stresses in the third - 14 patients (41,2 ± 8,4%) with dyspnea with minimal exertion and at rest, in which clearly identified cyanosis and participation in the breath auxiliary muscles. The most unfavorable in its flow,

obviously, should be recognized as the 1st and 3rd of structural and functional types. Have expressed destructive and degenerative changes in the lungs, severe Nam underweight and pulmonary hypertension predicts the low efficiency of therapeutic programs. In the case of bullous emphysema, the main hopes for surgical treatments with residual lung volume reduction. Where there is evidence of inflammation, making some contribution to the progressive course

of the disease and the formation of days at the 2nd and 4th types, improvement can be achieved by an effective anti-inflammatory and bronchodilator therapy, and at the 4th type of necessary drug correction of existing hemodynamic violations.

Поступила: 13.04.2016

## **Адаптационные возможности спортсменов с различным спортивным стажем**

**Е.А.Аббасова**

*Национальный институт спортивной медицины и реабилитации, г.Баку*

Нейрогуморальные механизмы регуляции сердечного ритма активно изучаются в спортивной физиологии и медицине. Это связано с тем, что сердечный ритм отражает фундаментальные соотношения в функционировании не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма в целом, так как является отражением функционирования вегетативной нервной системы (2, 7, 8).

Показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) широко используются для изучения хронологических аспектов тренировок спортсменов и моментов времени оптимизации физического состояния, поскольку они отражают вегетативные влияния на сердце (8, 12). ВСР также может давать важную информацию об ухудшении физического состояния спортсменов в результате воздействия различных факторов (4, 5, 9, 10, 11).

Применение чрезмерных нагрузок, превышающих индивидуальные адаптационные возможности человека, требующих чрезмерной мобилизации структурных и функциональных ресурсов органов и систем организма в результате интенсивных нагрузок приводит к переадаптации, то есть к переутомлению, проявляющейся в истощении и изнашивании функциональных систем, несущих основную нагрузку, выраженное в состояниях физического перенапряжения и перетренированности. Все это часто вызывает перенапряжение механизмов адаптации и, как следствие, уменьшение защитных сил организма спортсменов (3, 6).

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) путем определения индекса напряжения (ИН) регуляторных систем у спортсменов с различным спортивным стажем

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Под наблюдением находилось 123 спортсмена со стажем спортивной деятельности от 3 до 8 лет, среди которых борцов было 68 человек, 32 спортсмена были боксерами и 23 – дзюдоистов. По квалификации спортсмены были перворазрядниками, кандидатами в мастера спорта, мастерами спорта и мастерами спорта международного класса. Контрольной группой служили молодые лица без вредных привычек, (студенты физкультурного института, других институтов и другие лица, добровольно согласившиеся на обследование), всего 32 человек. Все участники исследования находились в возрастном интервале от 18 лет до 26 лет. Все профессиональные спортсмены в зависимости от стажа спортивной деятельности были разделены на две группы: группа А-спортсмены высокой квалификации мастера спорта и кандидаты в мастера спорта (стаж тренировок 6-8 лет). В группу Б- вошли спортсмены перворазрядники (стаж занятий спортом 3-5 лет).

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) в настоящее время является наиболее информативным и распространенным методом оценки тонуса вегетативной нервной си-

стемы, а также адаптации организма к разнообразным воздействиям изменяющихся условий окружающей среды и выявления степени участия в этой реакции различных уровней и звеньев регуляторного механизма. Главное достоинство данного метода является возможность проведения непрерывного динамического контроля.

Математический анализ сердечного ритма сердца является одним из наиболее эффективных методических подходов для изучения процессов адаптации к разного рода нагрузкам, поскольку позволяет осуществить количественно-качественную оценку состояния регуляторных систем организма, в частности, систем, участвующих в регуляции кровообращения. Измерения проводили при помощи ЭКГ марки MAC 5000 (USA).

Регистрировали электрокардиограмму, в отведении с наилучшей выраженностью зубца R, как правило, во II. Обследуемый находится в спокойном состоянии, лежа на кушетке, или в моделируемом состоянии, согласно задаче обследования (например, физическое или эмоциональное напряжение). Запись ЭКГ содержала 100 — 120 последовательных сокращений сердца. В ходе проведения анализа оценивались следующие параметры:

- ЧСС

- Мода ( $M_o$ , мс) диапазон значений наиболее часто встречающихся интервалов RR

-Амплитуда моды ( $A_{M_o}$ , %) - число кардиоинтервалов, соответствующих модальному значению, выраженное в процентах к общему числу интервалов в массиве и отражает состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (1, 2, 3)

-Вариационный размах (R-R размах, (BP), мс) - разница между максимальными минимальными значениями кардиоинтервалов R-R указывает на степень влияния парасимпатической нервной системы на кардиоритм (2, 3).

Интегрально функциональное состояние спортсменов, определяющих его спортивные результаты отражают несколько показателей. Наличие таких параметров позволяет легко отслеживать динамику подготовленности спортсмена при текущих обследо-

ваниях.

В спортивно-медицинской практике наибольшее распространение получил "индекс напряжения" регуляторных систем организма или "индекс напряжения" (ИН) Р.М. Баевского (1, 3). Индекс напряжения (ИН) или индекс Баевского показывает степень централизации в управлении сердечным ритмом. ИН вычисляется на основе метода вариационной пульсометрии.

$A_{M_o}$

ИН = ————— усл. ед.

$2dX \times M_o$

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Чувствительным индикатором адаптации организма к новым условиям является изменение функционирования сердечно - сосудистой системы. Вариабельность сердечного ритма хорошо отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессовое воздействие. Применение анализа ВСР в качестве метода оценки адаптационных возможностей организма или текущего уровня стресса представляет практический интерес для спортивной медицины. Развитие до нозологической диагностики сделало возможным выделение среди практически здоровых людей, спортсменов, обширных групп лиц с высоким и очень высоким напряжением регуляторных систем, с повышенным риском срыва адаптации и появления патологических отклонений и заболеваний. Такие лица нуждаются в регулярном контроле уровня стресса и в рекомендациях по сохранению здоровья. Анализ ВСР является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Необходимо учитывать и текущий уровень функционирования системы кровообращения. При анализе ВСР речь идет о так называемой синусовой аритмии, которая отражает сложные процессы взаимодействия различных контуров регуляции сердечного ритма. Как известно, регуляция ритма сердца осуществляется вегетативной, центральной

нервной системой, рядом гуморальных и рефлекторных воздействий. Парасимпатическая и симпатическая нервные системы находятся в определенном взаимодействии и под влиянием центральной нервной системы и ряда гуморальных и рефлекторных факторов.

С целью ранней диагностики дисрегуляторных нарушений сердечного ритма и для контроля динамики изменений функциональных резервов организма спортсменов в условиях стрессовых физических нагрузок расчет параметров кардиоинтервалографии применяли у спортсменов со стажем спортивной деятельности 3- 5 лет и 5-8 лет, в покое и после физических нагрузок. По полученным параметрам КИГ и степени выраженности синусовой аритмии вычисляли “индекс напряжения” (ИН), являющийся интегральным показателем, несущим существенную информацию о функциональном состоянии сердца в целом.

Как показано в таблице 1, сравнение параметров КИГ в состоянии покоя у спортсменов с различным спортивным стажем выявило достоверные изменения для Мо, RR и ИН. У спортсменов с длительным стажем спортивной деятельности установлено уменьшение Мо (0,75±0,04 с), характеризующего активность гуморального канала регуляции сердечного ритма и RR (0,47±0,04 с), показателя активности парасимпатического канала регуляции сердечного ритма, относительно соответствующих показателей для спортсменов со спортивным стажем 3-5 лет, p<0,01. У спортсменов с меньшим спортивным стажем отмечено повышение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Интегральный показатель функции сердца- ИН, характеризующий степень адаптации организма к новым условиям, у спортсменов со стажем 5-8 лет в состоянии покоя установлен достоверно вы-

ше относительно спортсменов с 3-5 летним стажем, что свидетельствует о повышении напряжения организма и понижении его адаптации. Для Амо, характеризующего симпатическое звено ВНС, между исследуемыми группами спортсменов достоверных различий не выявлено. Более выраженные изменения отмечены для спортсменов со стажем 3-5 лет, относительно контрольной группы лиц. Выявлено повышение Мо (0,80±0,09 с) и RR (0,51±0,05 с), p<0,01 и понижение ИН (42,4±4,6 у.е.), p<0,01. После физической нагрузки в обеих группах профессиональных спортсменов произошли значительные изменения. По сравнению с показателями в покое после нагрузки у обеих групп спортсменов отмечено существенное понижение Мо, RR и повышение ИН, p<0,05- 0,01, что свидетельствует о понижении тонуса парасимпатического звена ВНС и нарушении сбалансированной регуляции вегетативных процессов у профессиональных спортсменов. Сравнение параметров КИГ спортсменов с разным спортивным стажем выявило более выраженные изменения у спортсменов со стажем 5-8 лет. В этой группе показатели Мо и RR значительно снизившиеся после нагрузки, оказались существенно ниже аналогичных параметров в группе спортсменов со стажем 3-5 лет, p<0,01, а ИН стал выше сравниваемой группы почти в два раза, p<0,01. Выраженные изменения параметров КИГ после нагрузки у спортсменов с более длительным спортивным стажем свидетельствуют о нарушении процессов вегетативной регуляции функции сердца, повышении напряжения организма, о чем свидетельствует резкое повышение ИН, и нарушении процессов адаптации к новым условиям, требующим мобилизации внутренних резервов организма, (таблица 1).

**Таблица 1. Показатели кардиоинтервалографии (КИГ) спортсменов разной квалификации в подготовительный период**

Показатели кардиоинтервалографии (КИГ)	Спортивный стаж 3-5 лет, n=56	Спортивный стаж 5-8 лет, n=67	Контрольная группа, n=32
В покое			
Мо, с	0,80±0,09**	0,75±0,04^^	0,75±0,05
Амо, %	34,5±0,5	34,6±0,3**	35,8±1,0
RR, с	0,51±0,05**	0,47±0,05^^	0,47±0,04

ИН, усл. ед	42,4±4,6**	49,2±6,0^^	51,4±6,4
<b>После нагрузки</b>			
Mo, с	0,69±0,06**'	0,52±0,06^^"	0,55±0,06"
Амо, %	34,6±0,5	34,6±0,3**	35,9±0,7
RR, с	0,45±0,04**'	0,33±0,05**^^"	0,44±0,04"
ИН, усл. ед	56,7±6,6**'	106,8±24,7**^^"	76,9±9,5"

Примечание: \* - $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$  (сравнение с группой контроля); ^ -  $p < 0,05$ -^^ $p < 0,001$  (сравнение с группой со стажем 3-5 лет);

Все это является свидетельством нарушения координированной работы различных звеньев ВНС, ведущее к нарушению внутреннего гомеостаза и переутомлению спортсменов с более длительным спортивным стажем. Имеющиеся изменения вегетативной регуляции, хотя и менее выраженные, в группе спортсменов с менее длительным спортивным стажем – снижение Mo, RR и повышение ИН позволяют утверждать о дезадаптивных процессах и наличии переутомления и у этой группы спортсменов.

#### ВЫВОДЫ.

1. Анализ параметров КИГ в состоянии покоя у спортсменов с длительным спортивным стажем выявил уменьшение активности гуморального канала (Mo), парасимпатического канала регуляции сердечного ритма (RR) и повышение ИН, характеризующего степень адаптации организма к новым условиям, относительно соответствующих показателей для спортсменов со спортивным стажем 3-5 лет.

2. Анализ параметров КИГ после нагрузки у спортсменов с длительным спортивным стажем также показал уменьшение активности гуморального канала (Mo), парасимпатического канала регуляции сердечного ритма (RR) и еще большее повышение ИН, относительно соответствующих показателей для спортсменов со спортивным стажем 3-5 лет.

3. После нагрузки в сравнении с состоянием покоя у обеих групп спортсменов (с коротким и с длительным спортивным стажем) наблюдается снижение активности гуморального канала (Mo), парасимпатического канала (RR) регуляции сердечного ритма и повышение ИН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании

различных электрокардиографических систем: метод. Рекомендации. М., 2002, 53 с.

2. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине // Физиология человека, 2002, Т. 28, № 2, с.70-82.

3. Баевский Р.М, Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2001, с. 106-127.

4. Горбунов С.А. Динамика функционального состояния квалифицированных лыжников в соревновательном периоде // Теория и практика физ. культуры, 2005, №11, с. 32-36.

5. Иорданская Ф.А., Юдинцева М.С. Мониторинг здоровья и функциональная подготовленность высококвалифицированных спортсменов в процессе учебно-тренировочной работы в соревновательной деятельности. М.: Советский спорт, 2006, 184 с.

6. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии. М.: Медицина, 1989, 213 с.

7. Немиров А.Д. Информативность параметров ВСР у спортсменов: Автореф Дис... канд. биол. наук. Ярославль. 2004, 20 с.

8. Atlaoui D., Pichot V., Lacoste L. Heart rate variability, training variation and performance in elite swimmers // Int. J. Sports Med., 2007, vol.28, p. 394-400.

9. Iellamo F., Legramante J.M., Pigozzi F. et al. Conversion from vagal to sympathetic predominance with strenuous training in high performance world class athletes // Circulation, 2002, vol. 105, p.2719-2720.

10. Mourot L., Bouhaddi M., Perrey S. Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincare plot analysis // Clin. Phys. Funct. Imaging., 2004, vol. 24, p.10-18.

11. Mourot L., Bouhaddi M., Perrey S. Quantitative Poincare plot analysis of heart rate variability: effect of endurance training // Eur. J. Appl. Physiology, 2004, vol. 91, p. 79-87.

12. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., Rimoldi O. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog // Circ Res., 1986, vol. 59, p.178-193

**SUMMARY**

**The adaptive capacity of the athletes with various sports experience**

**E.A. Abbasova**

**National institute of sports medicine and rehabilitation, Baku**

The purpose of this study was to evaluate the tone of the autonomic nervous system (ANS ) by determining the strain index (SI ) of the regulatory systems of athletes with the different sports experience There were 123 high-class male athlete under the observation, aged from 18 to 28 years, with the sports experience from 3 to 8 years, which includes: fighters- 68 persons, boxers- 32 persons and 23 - judo. The control group consisted of 32 persons- young peo-

ple aged between 18 and 26 years old, without bad habits. All athletes depending on the experience and skills were divided into two groups: group A (67 persons)- sportsmen of high qualification (the master of sports and candidates for master of sports - training experience 5-8 years). The group B (56)- consisted of athletes with sports experience 3-5 years). The athletes with a long sports experience revealed a decrease in humoral channel activity (Mo), parasympathetic channel regulation of the heart rate (RR) and the increase SI at rest, in compared with the athletes with the sports experience of 3-5 years. After exercise the athletes with a long sports experience shows decrease (Mo), (RR) and an increase the strain index (SI), in relative to athletes with the sports experience of 3-5 years. All of this is the evidence of the disruption of coordinated operation of various parts of the ANS, leading to disruption of internal homeostasis and to overfatigue of athletes with the longer sports experience.

Поступила: 22.02.2016