

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2014 г.

*Обзоры*

*Р.А.Ахундов, Ханум Айдын гызы, А.Н.Алиев, Э.А.Шадлинский*  
Эндогенная и экзогенная аллергия: стратегия фармакологической регуляции.....3

*Оригинальные статьи*

*Т.А.Аскерова, А.К.Керимова, Х.Н.Азизова*  
Первые итоги постнатального скрининга наследственных коллагенопатий среди новорожденных.....7

*Э.А.Искандаров, Д.Розентрер, А.Хандога*  
Изоляция, маркировка и *in vivo* визуализация CD4+ Т-лимфоцитов на модели реперфузионного повреждения печени в экспериментальных условиях.....10

*В.А.Абудллаев*  
Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения.....13

*Ф.А.Марданлы, Н.З.Керимова, Н.Б.Алиева, А.И.Бурджуева, С.И.Джафарова, У.А.Зейналова*  
Некоторые аспекты профилактики рака шейки матки.....18

*История биомедицины*

*М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*  
Медленные инфекции - успехи, достигнутые за 60 лет изучения.....23

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 12, 2014

*Reviews*

*R.A.Akhundov, Khanum Aydin gizi, A.N.Aliyev, E.A.Shadlinsky*  
Endogenous and exogenous allergy: strategy of pharmacological regulation.....3

*Original articles*

*T.Asgarova, A.Karimova, X.Azizova*  
First results of mass examination of hereditary collagenopaties during postnatal stage among newborns.....7

*E.Iskandarov, D.Rosentreter, A.Khandoga*  
Isolation, labelling and *in vivo* visualization of CD4+ T-cells on the experimental model of reperfusion injury.....10

*V.Abudllayev*  
Chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary artery disease: clinical and functional features of the flow mechanisms mutual burdening.....13

*F.Mardanli, N.Kerimova, N.Alieva, A.Burjueva, S. Jafarova, U.Zeyn*  
Some aspects of cervical cancer prevention.....18

*History of biomedicine*

*M.Mamedov, A.Kadyrova*  
Slow infections - success achived for 60 years of studing.....23

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Эндогенная и экзогенная аллергия: стратегия фармакологической регуляции

Р.А.Ахундов, Ханум Айдын гызы, А.Н.Алиев, Э.А.Шадлинский  
Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Термин "аллергия" принято использовать как синоним реакций повышенной чувствительности. Реакцию гиперчувствительности применяют для обозначения нежелательных клинических реакций на антигены или аллергены. Организм, ткани и клетки, способные реагировать реакциями гиперчувствительности, принято называть сенсibilизированными, т.е. имеющими подготовленную чувствительность к данному агенту [1].

Условно все реакции гиперчувствительности можно разделить на три типа, в зависимости от временного интервала между моментом контакта сенсibilизированного организма с антигеном и возникновением внешних (клинических) проявлений аллергической реакции. Это реакции делятся на: немедленные, поздние (отсроченные) и замедленные. Немедленные реакции возникают буквально через несколько минут после контакта с антигеном (анафилактический шок). Поздние - через несколько часов (крапивница, конъюнктивиты, отек Квинке, сенная лихорадка), замедленные же через несколько суток, продолжаются месяцы и годы (риниты, бронхиальная астма и другие) [2]. Реакции немедленного и позднего типа могут быть воспроизведены различными видами антител, присутствующими в сыворотке крови, и соответственно, могут быть перенесены от одного (сенсibilизированного) организма другому (несенсibilизированному) сывороткой, содержащей такие же антитела. Реакции замедленного типа связаны с присутствием сенсibilизированных клеток и потому перенос их осуществим не сывороткой крови, а только клетками [3].

Наиболее широко используемой в настоящее время классификацией реакций гиперчувствительности является та, которая предусматривает все четыре типа реакций гиперчувствительности.

1-й немедленный тип (анафилактический, IgE-зависимый) зависит от образования особого типа антител, имеющих высокое сродство (аф-

финность) к определенным клеткам (тучным, базофилам и к некоторым другим типам клеток).

При 2-ом замедленном типе антиген вступает во взаимосвязь с фиксированными на тучных клетках или базофилах гомоцитотропными антителами, что приводит к активации клеток и секреции из них разнообразных предсуществующих и вновь образуемых биологически активных веществ (гистамин, брадикинин, серотонин, ФАТ, эозинофилы и др.). Эти медиаторы, воздействуя на периферические ткани, вызывают повышение проницаемости сосудов, отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперчувствительность слизи из слизистых желез, раздражение периферических чувствительных нервных рецепторов, что в целом приводит к клиническим проявлениям аллергии [4, 5]. Типичными примерами этого вида реакций является аллергические риниты, конъюнктивиты, аллергическая бронхиальная астма, аллергическая крапивница, и др. Примером такого типа цитотоксической реакции являются гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови [6].

3-й тип гиперчувствительности, зависимый от образования иммунных комплексов, взаимодействуют с антителами не на клеточных поверхностях, а в жидкостных системах, в результате чего образуются иммунные комплексы-цитокины: интерлейкин-2, лимфотоксин, MIF, что ведет к активации комплемента и к агрегации тромбоцитов со всеми последующими реакциями, примером служит сывороточная болезнь и феномен Артюса [7].

4 тип - клеточно-опосредованная (замедленная или туберкулиновая) гиперчувствительность. В основе этого типа гиперчувствительности лежит взаимодействие Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности специфические рецепторы (сенсibilизированные Т-лимфоциты), с предсставленным на макрофаге антигеном, что стимулирует Т-клетку и вызывает высвобождение из

нее лимфокинов. Внешние проявления замедленной гиперчувствительности проявляются в виде туберкулиновой реакции, контактного дерматита, реакции отторжения трансплантата и другие [8].

Следует иметь в виду то важное обстоятельство, что при клинических проявлениях аллергии, а также в механизме развития отдельных нозологических форм принимает участие, как правило, не один, а несколько типов гиперчувствительности. Например, в анафилактических реакциях помимо основного, ведущего I типа, может участвовать и II тип, а при лекарственной аллергии удается находить признаки всех четырех типов гиперчувствительности [3].

Значимую роль в развитии аллергической реакции принадлежит тучным клеткам. Под воздействием антигенной стимуляции из тучных клеток высвобождается фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который способствует развитию ранней и поздней фазы аллергических реакций [9, 10]. Высвобождаемые из активированных тучных клеток и базофилов медиаторы условно можно разделить на две группы. Первую группу составляют вещества, которые предсуществуют в клетке до ее активации и находятся в связанном состоянии с гранулярным матриксом (гистамин, серотонин, брадикинин и другие медиаторы). В ходе активации клетки происходит вытеснение этих медиаторов с гранулярного матрикса и высвобождение их во внеклеточную среду. Помимо предсуществующих медиаторов из активированных клеток при контакте Т-лимфоцитов с макрофагами высвобождаются активные продукты типа Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>. Этот процесс сопровождается снижением продукции  $\gamma$ -интерферона и повышением активности Th<sub>2</sub>-клеток за счет увеличения продукции ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, при этом взаимодействие Т-хелперов с В-лимфоцитами и связанная с ним активация синтеза ИЛ-4 способствует переключению с синтеза IgM на синтез IgE [11, 9].

Фармакологическое действие гистамина на организм опосредуется через 4 типа клеточных рецепторов. В развитии аллергических реакций принимают участие по крайней мере два подтипа этих рецепторов (H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы), другие подтипы (H<sub>3</sub>- и H<sub>4</sub>-рецепторы) находятся в нейронах ЦНС, сердечно-сосудистой системе, верхних дыхательных путях, в тимусе, селезенке. Гистамин обладает выраженным вазоактивным действием, способностью вызывать сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, повышает проницаемость сосудов, усиливает секрецию слизистыми железами носа, стимулирует пе-

риферические нервные окончания, обладает хемотаксическим действием, ферментативной активностью, иммуотропным действием и другие [11].

Широкий спектр фармакологического действия гистамина определяет разнообразие клинических аллергических проявлений, связанных с высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов, и вовлечение в реакцию разных тканей, органов и систем.

Медикаментозные методы лечения занимают важнейшее место в контроле за симптомами аллергии. Среди фармакологических средств особо важную роль в лечении аллергических заболеваний занимают антимадиаторные (в первую очередь, антигистаминовые) препараты, т.е. средства, которые ингибируют секрецию и высвобождение медиаторов аллергии, а также медикаменты, подавляющие воспалительные реакции, в первую очередь глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, антилейкотриеновые средства и другие [12, 13, 11].

Антигистаминные препараты первого поколения (димедрол супрастин, тавегил, фенкарол и другие) конкурентно гистамину способны блокировать H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы тканей. Эффект таких препаратов проявляется в уменьшении проницаемости сосудов, в снижении интенсивности зуда, отека и расслабления гладкой мускулатуры. Отличительной особенностью этой группы является тот факт, что они легко проникают через ГЭБ и оказывают седативный эффект (этим объясняется их снотворное действие). Кроме того, они тормозят проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях, оказывая антихолинергическое действие, такие как нарушение зрения, сухость слизистой и др.) [14, 12].

Антигистаминные препараты второго поколения (зиртек, кларитин, задитен, кестин и др.), а также препараты третьего поколения (лоратадин, эбастин, цетиризин, фексофенадин, азеластин, меквитазин и др.) отличаются меньшей степенью побочных эффектов, значительной селективностью, не проходят через ГЭБ и поэтому не оказывают побочных центральных эффектов в виде седации и сонливости [15].

Среди препаратов, обладающих антигистаминовыми свойствами, можно выделить несколько групп, различающихся механизмом действия:

- препараты, повышающие способность сыvorотки крови связывать гистамин: гистаглобин, гистаглобулин и др.

- препараты, тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток: кетотифен, кромог-

ликат-натрий, недокромил-натрий.

- препараты, блокирующие гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы I-го поколения: димедрол, дипразин, фенкарол, супрастин, тавегил и др., II-го поколения терфенадин, астемизол, цетиризин, лоратадин, эбастин и III-го поколения: телфаст (фексофенадин), азеластин, бамипин, меквитазин

- препараты, блокирующие гистаминовые H<sub>2</sub>-рецепторы:

цеметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин и др.

Антигистаминным препаратам, блокирующие гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы I и II поколения посвящены многочисленные исследования и врачебные наблюдения, несмотря на ряд существенных недостатков, они на сегодняшний день являются наиболее востребованными препаратами [16, 17, 12, 18].

Антигистаминные препараты III поколения обладают более интимным механизмом действия. Они уменьшают экспрессию молекул адгезии (ICAM-1), подавляют индуцированное эозинофилами выделение ИЛ-8, GM-KCF и sICAM-1 из эпителиальных клеток, снижают выраженность аллерген-индуцированного бронхоспазма, уменьшают явления бронхиальной гиперреактивности. Одним из антигистаминных препаратов III поколения является телфаст (фексофенадин), который успешно применяется в современной клинической практике. Являясь новым высокоизбирательным блокатором H<sub>1</sub>-рецепторов он активный метаболит терфенадина, а потому лишен нежелательного кардиотоксического действия последнего. Фексофенадин обладает всеми преимуществами H<sub>1</sub>-антагонистов 2-го поколения: не имеет седативного действия, обладает достаточно продолжительным противогистаминным эффектом, не блокирует рецепторы других медиаторов, терапевтическое действие его не снижается при продолжительном использовании и пр. В то же время он отличается высоким профилем безопасности [19].

Стимуляция H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов сопровождается усилением секреции желудочного сока и различных желудочных ферментов. Эти эффекты обусловлены, в определенной мере, повышением под влиянием гистамина, содержания цАМФ, которое происходит не только в тканях желудка, но и в тучных клетках, Т-лимфоцитах, клетках миокарда, а также в некоторых отделах ЦНС [20]. Антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов являются одними из основных противоязвенных препаратов, подавляя секрецию желудочного сока они обладают выраженным обезболи-

вающим и противоязвенным действием. Связываясь с H<sub>2</sub>-рецепторами париетальных клеток слизистой желудка, они подавляет базальную и стимулированную желудочную секрецию, в том числе соляной кислоты и пепсина. Имеются сведения об их участии в регуляции деятельности сердца и липидного обмена. Кроме того, H<sub>2</sub>-рецепторы, по-видимому, играют определенную роль в развитии иммунных и аллергических процессов, так как они обнаружены на мембранах лимфоцитов, тучных клеток, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов [21].

Таким образом, в статье обсуждается вопрос механизма аллергических заболеваний, вызванных патологическим выделением гистамина, рассматриваются разные подтипы гистаминергических рецепторов. Отмечается, что активация гистаминергической системы выражается в повышении сосудистой проницаемости, гиперсекреции желез, спазмах различной локализации и интенсивности, в появлении зуда и экссудатов. Приводится классификация и анализ действия антигистаминных препаратов нескольких поколений. При этом акцент делается на антигистаминные препараты III поколения, которые обладают большей селективностью и специфичностью, а также меньшей токсичностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Единый меморандум центра ВОЗ. Тяжелые химические аллергические и ассоциированные с ними болезни. Педиатр. Фармакология, 2011, №4, с.20-28.
2. Rustamov R.S. Tibbi genetika. Bakı, "Nurlar", 2013, 343 s.
3. Карунас А.С. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний. Автореф. дис. докт. биол. наук, М., 2012, 47 с.
4. Кабулов Г.Г. Аллергические заболевания у детей Азербайджана. Аллергология и иммунология, 2009, №3, с.381-383.
5. Аллергология и иммунология. Под редакцией А.А.Баранова и Р.М.Харитоновой Москва, 2008-2009, с.92-159.
6. Агаева Э.М. Биотехнология и генетическая инженерия. Баку, Часыоглы, 2010, 640 с.
7. Thomas W.R. Iunate affairs of allergens. Clin. and Exp. Allergy, 2013, N.2, p.152-163.
8. Islam Sabina, Vuster Andrew. T-cell honing to epithelial barriers in allergic disease. Nature Med., 2012, N.5, p.705-715.
9. Уханова О.П. Современные представления о программированной гибели тучных клеток и базофилов при аллергическом воспалении. Аллергология и иммунология, 2009, №3, с.463-468.
10. Akdis Cezmi. Therapies for allergic inflammation: Refining strategies to induce tolerance. Nature Med., 2012, N.5, p.736-749.
11. Пичужина О.В., Гущина И.С., Кубачева О.М. Реаражировка иммунного ответа в результате проведения аллергеноспецифической иммунотерапии. Иммунология, 2013, №1, с.43-48.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства, Москва, "Новая волна", 2012, с.291-303.
13. Огородова Л.М, Петровский Ф.И. Фармакотерапия аллергического ринита. Аллергология, 2006, №3, с.51-55.
14. Караулов А.В. Антигистаминные препараты с позиций доказательной медицины: выбор препаратов при сезонной аллер-

гии. Рос. Аллергич. Журн., 2013, №2, с.43-49.

15. Guerra L., Vincenzi C., Marchesi E. Lorantadine and cetirizine in the treatment of chronic urticaria. J. Eur.Akadem. Derm., 1994, v.3, p.148-152.

16. Емельянов А.В., Горячкина Л.А. Современные представления о механизмах развития и лечения крапивницы. Аллергология, 2006, №1, с.45-48.

17. Караулов А.В., Юцковский А.Д. Грачева Т.С. Хроническая крапивница. Современные особенности лечения. Клинич. дерматология и венерология, 2013, №3, с.76-78.

18. Bousquet J., Czarlewski W., Cougnard J. Chandesin skin reactivity do not correlate with clinical efficacy and of H1-blockers in seasonal allergic rhinitis. Allergy, 1998, v.53, p.579-585.

19. Monimard M., Diquet B., Benedetti M.S. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. Fundam. Clin. Pharmacol., 2004, N.2, p. 1 - 13.

20. Лузина Е.В., Богомолова И.К., Терешенко В.Н. Пищевая аллергия. Терапев. Архив, 2011, №11, с.62-66.

21. Татауршикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта. Фарматека, 2011, №11, с.46-50.

## **SUMMARY**

### **Endogenous and exogenous allergy: strategy of pharmacological regulation**

**R.A.Akhundov, Khanum Aydin gizi, A.N.Aliyev, E.A.Shadlinsky**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

The article summarizes information about classification of body hypersensitivity in case of endogenous and exogenous allergy, indicated the ways of pharmacological regulation with III generation antihistamines. Presented the types of sensitized organism in time interval, indicates 4 subtypes of allergic hypersensitivity. On modern level conducted the control of symptoms of allergic status of body.

Discussed classification and analysis of action of III generation antihistamines blockers of H1-histamine sensitive receptors, especially of III generation antihistamines, that possesses potent specificity selectivity and less toxicity. Indicates brief characteristics of drug action - blockers of H<sub>2</sub>-histamine sensitive receptors, shows there protector activity in gastric ulcer and role in development of immune and allergic processes.

Поступила 15.05.2014

---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Первые итоги постнатального скрининга наследственных коллагенопатий среди новорожденных

Т.А.Аскерова, А.К.Керимова, Х.Н.Азизова  
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Актуальность проведения неонатального скрининга (НС) для диагностики наследственных коллагенопатий (НК) заключается важной медико-социальной значимости. Анализ многочисленных литературных источников свидетельствует об увеличении в последние десятилетия частоты врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, которые становятся ведущей патологией в структуре причин младенческой смерти и инвалидности [1, 2, 3]. Учитывая, что затраты на лечение большинства детей не оправдываются в силу тяжести их последствий для здоровья и жизнеспособности этих детей, весьма актуальным является проведение ранней диагностики в постнатальном периоде НК и развитие программ профилактической направленности [4].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) или коллагенопатии - большая гетерогенная группа наследственных патологии, характеризующая во влечением органов сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, мочеполовой и других систем, наиболее изучены синдромные проявления НК - синдром Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, ахондроплазия - определены также критерии их диагностики [5, 6, 7]. Проведенные исследования среди взрослых Азербайджанской Республики выявило высокую частоту распространения НК до 12,2%, выявлены некоторые эндемические очаги этой наследственной патологии. Поэтому ранняя диагностика для нашей республики может играть большую роль для снижения гена НК среди нашего населения.

Одним из самых тонких биохимических маркеров которое может выявить активности пролиферативных процессов в соединительной ткани является белковосвязанный оксипролин [8]. Для оценки обмена соединительной ткани наряду с исследованием экскреции оксипролина в моче, широко используются также определение содержания его в сыворотке крови. Учитывая вышесказанное

цель скрининга является раннее выявление заболевания с проведением ранней адекватной терапии для увеличения медианы выживаемости у новорожденных с НК.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Материалом для исследования служили образцы пуповинной крови от 49 новорожденных, которое брали во время родов матерей. По результатам определения оксипролина в крови у 35 (71,4%) новорожденных показатели были в норме, у 8 (16,3%) было повышено, у 6 (12,2%) выявили низкий уровень оксипролина. Определение сывороточного оксипролина исследовали с методом Тетянец С.С. [9].*

*Реактивы и оборудование: 7% водный раствор хлорамина Т. Изопропиловый спирт ацетат-цитратный буфер (рН 6,0) растворяют в воде 672 ацетата натрия, 55 г лимонной кислоты, 37,5-трехзамещенного цитрата натрия, 385 мл изопропилового спирта и доводят объем раствора до 1 литра водой. Непосредственно перед использованием раствор хлорамина Т и ацетат-цитратный буфер смешивают в соотношении 1:4 (окислитель). Концентрированный HCl. Абсолютный этанол. Реактив Эрлиха. Перекристаллизованный парадиметиламинобензальдегид растворяют в 57% растворе хлорной кислоты в соотношении 2 г альдегида на 3 мл кислоты. Перед определением оксипролина 3 объема раствора парадиметиламинобензальдегида смешивают с 13 объемами изопропилового спирта. Центрифужные мерные пробирки вместимостью 10 мл со стеклянными пробками. Спектрофотометр Hospitex Diagnostics Mini Screen.*

*Ход определения: К 1 мл сыворотки добавляют 4 мл охлажденного абсолютного этанола осажденные спиртом белки отделяют центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин надосадочную жидкость переносят в центрифужные мерные пробирки вместимостью 10 мл и тщательно перемешивая, добавляют по 1 мл окислителя и 1 мл изопропилового спирта. Через 4 мин приливают 3 мл реактива Эрлиха и доводят объем изопропиловым спиртом до 10 мл. После перемешивания пробирки закрывают стеклянными пробками и помещают в водяную баню при температуре 60°C. По истечении 30 мин пробирки охлаждают. Пробы спектрофотометрируют при длине волны 558 нм против контроля в котором анализируемый раствор заме-*

Таблица. Показатели оксипролина у новорожденных и у взрослых с диагнозом наследственные коллагенопатии

Обследованные	Новорожденные	Взрослые
	Оксипролин, мкмоль/л	Оксипролин, мкмоль/л
Контрольная группа	203 ± 11,7	151,6 ± 2,86
Низкий уровень оксипролина	84,3 ± 1,4	51,1 ± 1,28
Повышенный уровень оксипролина	358,4 ± 16,5	225,6 ± 4,11

нен водой. Содержание оксипролина в каждой пробе находят по калибровочной кривой. Данный метод Bergmann и Lonley имеет ряд преимуществ. Данный метод более доступен для определения оксипролина в крови, в моче, тканях и не требует дополнительного громоздкого оборудования. Сокращается время исследования.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** По результатам биохимического обследования у новорожденных в пуповинной крови был установлен 3 различных содержания оксипролина. У нормальных новорожденных уровень оксипролина было 203 11,7 мкмоль/л. Они составили контрольную группу. Во второй группе содержание оксипролина установлено 358,4 16,5 мкмоль/л. Уровень оксипролина в этой группе новорожденных было повышено в 2 раза больше по сравнению с контрольной группой. Проведенный опрос неонатологов по поводу здоровья этих детей выявил, что уже у них наблюдается клинические проявления наследственных коллагенопатий. Количество оксипролина в моче было ниже нормы. В третьей группе мы установили минимальное содержание оксипролина в пуповинной крови 84,3 1,4 мкмоль/л. Количество оксипролина в этой группе было на 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе. Определение уровня оксипролина в моче показало повышенное содержание данного показателя (рис.).



Рис. Количество оксипролина в крови среди новорожденных

В этой группе также выявлено клинические симптомы наследственных коллагенопатий. Если повышенный уровень оксипролина отражает процесс катаболизма и синтеза коллагена, то снижение уровня этих показателей не может свидетельствовать об угнетении резорбции коллагена у этих новорожденных. Для подтверждения наследственного носительства коллагенопатий среди новорожденных были составлены родословные из пробанда родителей и сибсов пробанда, следовательно, среди родителей и сибсов пробанд были определены также количество оксипролина в крови.

Полученные данные показали, что повышенный и низкий уровень оксипролина в крови у родителей и сибсов связано с наследственным характером заболевания. Сравнение количества оксипролина среди новорожденных и у лиц старшего возраста показало, что у взрослых также выявляется 3 уровня оксипролина нормальная, повышенная и низкая. Надо отметить, что эти показатели отличались у взрослых от новорожденных (таб.).

Как видно из таблицы все показатели оксипролина у новорожденных отличается от взрослых. Нормальный уровень оксипролина 1,3 раза, низкий уровень на 1,6 раза и повышенное содержание на 1,6 раза отличался у новорожденных от показателей взрослых.

При семейно-генеологическом анализе больных новорожденных и взрослых наблюдали горизонтальное распределение патологического гена, поражающего оба пола, как мужской, так и женский. У пробандов родители были гетерозиготными, носителями патологического гена наследственной коллагенопатии, а передача наследственного заболевания было аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным путем.

Таким образом, проведенные исследования дают основания полагать, что данный способ определения оксипролина может быть использован в клинической практике для диагностики наследственных коллагенопатий во всех возрастных периодах жизни пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вахарловский В.Г., Команцев В.Н., Любименко Ц.А., Егоров А.Л., Сезнева Т.Н. О лечении больных проксимальной спинальной мышечной атрофии с применением вальпроевой кислоты // Современные технологии профилактики наследственных болезней и детской инвалидности. К 40-летию медико-генетического центра. Санкт-Петербург, 2009, с. 178-187.
2. Здорик А.В., Губаревич В.И. Перспективные направления социально-психологической работы с семьями, имеющими детей с генетическими заболеваниями // Современные технологии профилактики наследственных болезней и детской инвалидности к 40-летию медико-генетического центра. Санкт-Петербург, 2009, с. 275-278.
3. Николаев К.Ю., Тотева Э.А., Николаева А.А., Тучева И.М., Попова Л.В. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология детей школьного возраста // Педиатрия, 2006, № 2, с. 89-92.
4. Лыскина Г.А. Проблемы системных заболеваний соединительной ткани у детей // Педиатрия, 2004, № 2, с. 47-52.
5. Сорокина Т.В. Ранняя диагностика и профилактика врожденных пороков развития у детей в условиях отдельного региона. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2005, 13 с.
6. Said S.M., Schaff H.V., Suri R.M., Greason K.F., Dearami J.A. Bulding subnortic septum an important risk fator for systolic anterior motion after mitral valve repair // Ann Thorac Surg. 2011 May, Vol. 91, N. 5, p. 1427-1432.
7. Sainger R., Crau J.B., Branchetti E., Rodrigo P., Scefried W.F., Field B.C. Human myxomatosis mitral valve prolapse, role of bone moyhogenetik protein 4 in valvnlar in terstitial cell activation // J. Cell Physiol. 2012 Jun. Vol. 227, N. 6, p. 2595-2604
8. Vongooru H., Mc Cants K.C., Prabhu S.D. Mitral valve prolapse after loag-term mechanical ventricular unloading // J. Heart Lung Transplant. 2011 Sep., Vol. 30, N. 9, p. 1067-1068.
9. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело, 1984, № 2, с. 61-62.

## SUMMARY

**First results of mass examination of hereditary collagenopaties during postnatal stage among newborns**  
**T.Asgarova, A.Karimova, X.Azizova**  
*Azerbaijan Medical University, Baku*

Dysplasia of connective tissue ar collagenopaties are diseases that belong to heterogeneous group of hereditary pathologies. Definition of this pathology in umbilical cord blood of newborns helps to prevent complication whish may occur after childbirth. For this in umbilical cord blood of 49 newborns was defined amount of oxyproline. Determination of oxiproline was made by Teteness S.S. methods. Obtained results show that level of oxyproline in umbilical cord blood of newborns changes in three directions - normal decreased and increased. Newborns with normal amount of oxyproline (35) were included into control group. In 8 newborns was detected increased and in 6 newborns decreased amount of oxyproline. In newborns with differed amount of oxyproline clinical signs of hereditary collagenopaties were detected.

Thus, determination of oxyproline in umbilical cord blood at postnatal stage may help in early treatment and prophylaxis of this disease.

Поступила 01.04.2014

# Изоляция, маркировка и *in vivo* визуализация CD4+ Т-лимфоцитов на модели реперфузионного повреждения печени в экспериментальных условиях

Э.А.Искандаров, Д.Розентретер, А.Хандога

Научный Центр Хирургии имени академика М.А.Топчибашева, г.Баку.  
Университетская Клиника Гроссхадерн, г.Мюнхен

Реперфузионный синдром является одним из основных причин неблагоприятных результатов трансплантации печени и представляет собой сложный комплекс нарушений, возникающих в результате восстановления кровотока в раннее ишемизированной ткани. Патогенез реперфузионных расстройств в пересаженной печени имеет многокомпонентный характер. Важнейшая роль принадлежит синтезу биологически активных веществ и массивному поступлению их в системный кровоток, характерных для воспалительного процесса [1, 2, 3, 4]. Микроциркуляторные нарушения, также являются одним из ключевых факторов при изучаемой патологии, так как именно после восстановления кровообращения начинается порочный круг разных патологических процессов. Клетки крови, такие как тромбоциты, нейтрофилы, гранулоциты а также Т-лимфоциты накапливаясь в капиллярах сопутствуют нарушению синусоидальной перфузии, что приводит к гипоксии, лизису клеток и избыточной выработки медиаторов воспаления [5, 6].

Учитывая выраженные микроциркуляторные нарушения и исходя из взаимосвязи иммунных реакций и функций Т-лимфоцитов, представляется интерес изучения роли накопления CD4+ типов в печени [7, 8, 9]. Применение фармакологических препаратов для профилактики отторжения трансплантированной печени и соблюдения равновесия в иммунной системе организма является актуальной проблемой трансплантологии.

Цель работы: Идентифицировать роль Т-клеток в развитии нарушений синусоидальной перфузии, а также изучить эффективность препарата ALR (Augmenter Liver Regeneration) против реперфузионного повреждения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследования проводились на мышах типа C57BL/6, весом 18-25 грам, в экспериментальных условиях, соблюдая кодексы законодательства Германии по охране подопытных животных. Для каждой серии экспериментов понадобились 2 мыши. Селезенку первой мыши изымали и ис-

пользовали как материал для изоляции Т-клеток.

Первым этапом явилось изоляция клеток. Селезенку помещали в стеклянный сосуд наполненный буфер раствором, раздавливая специальным поршнем, получали клеточный состав розового цвета. Состав разливался в другую пробирку через фильтр - пресепаратор, для удаления кусочков ткани селезенки. Персчитываемые клетки в аппарате Coulter, добавляли специфические магнетизированные антитела к CD4+ клеткам, которые способны прилипнуть именно к этим типам лимфоцитов. После инкубации и центрифугирования, перфузат переливали в специальный MACS шприц, установленный на магнитной стойке. Во время прохождения через шприц магнетизированные антитела с CD4+ клетками застревают в фильтре, тогда как все другие клетки медленно истекались. Промывая MACS шприц буфер раствором получали коллоидный раствор желтого цвета с изолированными CD4+ Т-клетками.

Одномоментно у второй мыши под ингаляционным наркозом со смесью кислорода 30%, N<sub>2</sub>O - 68,5% и 1,5% изофлюрана (Forene; Abbott, Wiesbaden, Germany), проводилась катетеризация (внутренний диаметр - 0,28mm; Portex, Hythe, Англия) левой сонной артерии с целью регистрации сдвигов в центральной гемодинамике и для введения ALR.

Вторым этапом была маркировка Т-клеток. С этой целью использовали краску CFSE (Carboxyfluorescein succinimidyl ester), которая была разработана именно для окрашивания Т-лимфоцитов. Краска CFSE имеет способность проникать в Т-клетки, что создает возможность в течении нескольких месяцев наблюдать за ними и не перекрашивая другие клетки крови прилипшие к Т-клеткам. После подсчитывания клеток, добавляли краску с расчета 2 µl на 10<sup>7</sup> количество Т-клеток. Помещали тюбик в сухой лед и 10 минут держали в темноте. После центрифугирования полученную жидкость набирали в шприц и ждали момента аппликации.

Подопытных животных подразделили на 3 группы, по 6 особей в каждом. В первой основной группе брюшинная полость открывалась срединным разрезом и, накладывая маленький сосудистый клип на ножку большой правой доли печени, создавали модель лобарной тепловой ишемии. После 90 минут ишемии, до начала реперфузии 100 µg ALR вводился в организм жи-

вотного, после чего начиналась 60 минутная реперфузия. На 50 - ой минуте вводили уже готовый раствор с окрашенными Т-клетками.

Препарат ALR является экстрактом из печени новорожденных крысят, которое после 830 000-кратной очистки было названо усилителем регенерации печени (*augmenter of liver regeneration - ALR*). Исследования проводимые *in vitro* показали, что ALR как специфический протеин важен для функционирования гепатоцитов, способный повлиять на основные ферментные системы оксидативного стресса.

Вторая группа была как контрольная, где все манипуляции проводились как в основном, за исключением того, что вместо ALR вводили теплый физиологический раствор того же объема. Третья группа была Sham - где вся процедура заканчивалась открытием и закрытием брюшной полости, с перерывом несколько секунд.

После 40-45 минут с момента начала реперфузии, применяя эффект иллюминации методом интравитальной флуоресцентной микроскопии, изучали микроциркуляцию печени. Микроскопия проводилась в темноте. Полученные изображения с помощью CCD видео камеры передавались в видеосистему, где все записывалось на ленту. Изучали кровообращение в синусоидах на нескольких участках поверхности печени и отток крови от них к центрально расположенным печеночным венам. Для выявления степени тяжести реперфузионного повреждения, изучали интенсивность синусоидальной перфузии в 5-7 ацинусах и производили *online* наблюдение крашенных Т-клеток. Все изображения, фиксированные на ленте, обрабатывались специальной компьютерной программой (CAPIMAGE; Dr Zeintl, Heidelberg, Германия) и производилась статистическая обработка полученных результатов. Вычисляли общее число синусоидов в наблюдаемом ацинусе и количество синусоидов, в которых не идет перфузия. Недостаточность синусоидальной перфузии вычисляли по формуле:

Процент неперфузируемых синусоидов =  $\frac{\text{неперфузируемые синусоиды}}{\text{общее количество синусоидов}}$  в одном ацинусе  $\times 100\%$ .

Интравитальная микроскопия продолжалась 20-30 минут, после чего брали кров из сердца для биохимического анализа и куски печеночной ткани для гистоморфологического исследования. Стандартные ферменты (АЛТ, АСТ, ЩФ,  $\gamma$ -ГГТ) и количество общего билирубина измеряли на биохимическом анализаторе. Изменения в структуре органа изучали под световым микроскопом в лаборатории той же клиники.

Статистическая обработка данных производилась с помощью параметрических (Студент) и непараметрических (Манна-Уитни) методов. При  $p < 0,05$  разница между группами считалась достоверной.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Интравитальная микроскопия является самым современным и информативным методом исследования печеночной микроциркуляции. Первичные обзоры показали грубые нарушения в кровообраще-

ние органа в фазе реперфузии как в основной, так и в контрольной группе. В контрольной группе после 60 - и минутной реперфузии соотношение неперфузированных синусоидов был  $32.9 \pm 4.5\%$ , тогда как после 240 минутной реперфузии этот процент был  $29.3 \pm 0.4\%$ . В группе ALR процент неперфузированных синусоидов было достоверно меньше как после 60 ( $21.5 \pm 4.5\%$ ), так и после 240 минут ( $18.2 \pm 1.6\%$ ) с начала реперфузии.

При микроскопии CD4+ Т-клетки в мониторе видны как большие круглые светящиеся точки. В контрольной группе было заметное увеличение количество неподвижных Т-клеток, наблюдалось аккумуляция этих клеток к внутренней стенки терминальной артериолы с последующим понижением интенсивности кровотока в бассейне этого сосуда. Неподвижными Т-клетками принято считать те клетки, которые пересекают воображаемую перпендикулярную ось сосуда и скорость вращения которых ниже скорости тока крови. Клетки, цепко прилипшие к стенке сосуда в течении 20-ти секунд обозначали как адгерентные и число их вычисляли по количеству клеток, прилипавших на 1 мм<sup>2</sup> эндотельного покрытия. Неподвижные клетки в синусоидах подсчитывали и обозначали как n CD4+ Т-клетки/ацинус. В контрольной группе число неподвижных CD4+ Т-клеток в одном ацинусе был равен  $9.2 \pm 0.7$ . Применение ALR существенно повлиял на миграцию Т-клеток, в связи с чем число неподвижных CD4+ Т-клеток в одном ацинусе снизился примерно на 70% и насчитывался  $0.8 \pm 0.1$ /ацинус.

Биохимический анализ крови в контрольной группе показал высокие цифры подъема активности АСТ и АЛТ ( $3938 \pm 610$  и  $1615 \pm 457$  U/L соответственно) по сравнению с группой Sham. В группе, где применяли ALR, в крови мышей 60 минут после начала реперфузии активность ферментов было 2-2,5 раза меньше, а на показателях после 240 минутной ишемии наблюдалось отчетливое снижение активности, а различие между результатами в группах сравнения было статистически достоверным ( $p < 0,001$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исходя из результатов, с уверенностью можно сказать что CD4+ Т-лимфоциты играют важную роль в патогенезе реперфузионного повреждения. В первые 30 минут после восстановления кровотока, наблюдался значительная аккумуляция CD4+ Т-клеток в микрокапиллярах, что непосредственно после скопления и других кровяных клеток создавая сладж, препятствует нормальной перфузии. Применение ALR препятствует скоплению и прилипанию к сосудистой стенки CD4+ Т-клеток, увеличивая

скорость миграции клеток, улучшает микроциркуляцию, и тем самым уменьшает агрессивность реперфузионного повреждения. Механизм этого объясняется, способностью ALR блокировать свободные радикалы, которые служат спусковым механизмом для избыточного высвобождения Т-клеток.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Lock J., Schwabauer E., Martus P. et al Early Diagnosis of Primary Nonfunction and Indication for Reoperation After Liver Transplantation // *Liver Transplantation*, 2010, Vol 16, p.172-180.
2. Ramsay M. The Reperfusion Syndrome: Have We Made Any Progress? // *Liver transplantation*, 2008, Vol.14, p.412-414.
3. Kelly D., Shiba H., Nakagawa Sh. et al. Hepatic Blood Flow Plays an Important Role in Ischemia-Reperfusion Injury // *Liver Transplantation*, 2011, Vol. 17, p.1448-1456.
4. Cursio R., Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation // *Journal of Transplantation* Volume 2012, Article ID 164329, 17 pages.
5. Khandoga A., Huettinger S, Khandoga AG. et al. Leukocyte transmigration in inflamed liver: A role for endothelial cell-selective adhesion molecule // *Journal Hepatology*, 2009, Apr;50(4): p. 755-765.
6. Vollmar B., Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair // *Physiol Rev.*, 2009, Oct;89(4). p.1269-1339.
7. Zhang Y., Ji H., Shen X. et al. Targeting TIM-1 on CD4 T cells depresses macrophage activation and overcomes ischemia-reperfusion injury in mouse orthotopic liver transplantation // *Am. J. Transplant.*, 2013, v.13(1):p.56-66.
8. Uchida Y., Ke B., Freitas MC. et al. The emerging role of T cell immunoglobulin mucin-1 in the mechanism of liver ischemia and reperfusion injury in the mouse // *Hepatology*, 2010, Apr;51(4):p.1363-1372.
9. Hanschen M, Zahler S, Krombach F. et al. Reciprocal activation between CD4+ T cells and Kupffer cells during hepatic ischemia-reperfusion // *Transplantation*, 2008, Sep 15;86(5):p. 710-718.

#### **SUMMARY**

#### **Isolation, labelling and in vivo visualization of CD4+ T-cells on the experimental model of reperfusion injury**

**E.Iskandarov, D.Rosentreter, A.Khandoga**

*Scientific Center of Surgery named after*

*M.A.Topchubashov, Baku;*

*University Hospital Grosshadern, Munich*

Hepatic ischemia-reperfusion injury is the most common cause for organ dysfunction and failure after liver transplantation. The aims of this research were to evaluate the role of T-cell in reperfusion injury and test the hypothesis that ALR exerts a protective effect on hepatic injury in vivo. Plasma activity of the enzymes ALT and AST was used as a parameter of liver necrosis. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction. CD4+ T-cells have been shown to play a critical role during hepatic reperfusion injury. They accumulate rapidly (30 min of reperfusion) in hepatic sinusoids, are able to activate platelets intravascular and can influence Kupffer cell functions. The protective effect of ALR was mostly pronounced after 4h of reperfusion. We can say, that the antioxidative effect of ALR is responsible for the attenuation of CD4+ T-cell recruitment in the hepatic microvessels. In conclusion, our in vivo data show that ALR has a therapeutic potential against postischemic liver injury.

Поступила 04.04.2014

---

## Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения

**В.А.Абудллаев**

НИИ легочных болезней, г.Баку

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, составляет ведущую группу социально значимых хронических заболеваний и является одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии [1].

Известно, что при ХОБЛ складываются предрасполагающие условия для повышения ригидности сосудистой стенки, которая согласно современным представлениям, является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [2]. В то же время исследования, посвященные изучению механических свойств крупных артерий при коморбидной ХОБЛ и ИБС, единичные (В.А.Невзорова и соавт., 2010), а сведений по изучению истинной сосудистой жесткости при данной патологии сочетанной патологии практически нет. В литературе все чаще приводятся данные об особенностях сердечного ремоделирования при ХОБЛ сочетанной с ИБС, между тем эти сведения разноречивы и дискуссионны [3, 4, 5].

Согласно современным представлениям, большое значение в возникновении и прогрессировании ХОБЛ и повреждении сосудистой стенки при атеросклерозе придается нарушению функционирования клеточного звена иммунитета, фагоцитарной и цитокиновой систем (Однако эти исследования преимущественно касаются изолированного течения ХОБЛ и ИБС, в то время как при сочетанной патологии они носят фрагментарный характер и не позволяют представить системное представление о характере иммунных нарушений и их связи с клиническими проявлениями коморбидного заболевания [6]. В литературе отсутствуют данные о механизме взаимодействия лимфоцитов с гранулоцитами при сочетании ХОБЛ с ИБС, не выяснено диагностическое значение такого взаимодействия.

Целью исследования явилось изучение кли-

нико-функциональные особенности ХОБЛ сочетанной с ИБС, механизмы их взаимоотношения для оптимизации диагностики, прогнозирования течения и лечения больных с данной коморбидной патологией.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на основании клинико-инструментального исследования 352 пациентов. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа - 121 больных с ХОБЛ, 2-я группа - 113 больных ХОБЛ в сочетании с ИБС, 3-я группа - 118 больных с хроническими формами ИБС. Распределение больных по группам, наличию ХОБЛ и ИБС, возрасту, длительности заболевания, клиническим формам представлено в таблице 1. ФК ХСН определялся по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Диагноз постинфарктного кардиосклероза выставлялся пациентам, имевшим достоверные медицинские документы, подтверждающие наличие перенесенного инфаркта миокарда, в том числе ЭКГ с типичными признаками крупноочаговых рубцовых изменений миокарда.

Диагностику ХОБЛ, выделение её стадий и степени тяжести проводили согласно рекомендаций Европейского Респираторного Общества (2011), Российской Федеральной программы по ХОБЛ (2004), Международной программы "Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD), 2010, 2011", Национального Руководства по пульмонологии (2009) и X Международной классификации Болезней (МКБ-10), подготовленной ВОЗ, Женева (1992). Под обострением ХОБЛ понимали относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы лечения (R. Rodryez-Roisin, 2000). Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальным рекомендациям ВНОК (2010) и МКБ-10 (1992). Тяжесть сердечной недостаточности и ее функциональный класс определяли согласно Национальным рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению ХСН (2010).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Установлено, что при сочетанной патологии клинико-функциональные признаки вовлечения в патоло-

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Данные анамнеза, некоторые факторы риска ИБС и ХОБЛ, сопутствующая патология	1-я группа (ХОБЛ) (n=121)	2-я группа (ХОБЛ+ИБС) (n=112)	3-я группа (ИБС) (n=118)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
Ср. возраст, лет	54,74±3,18	53,54±2,18	55,85±2,25	-	-
Пол (м/ж)	42/14	44/16	108/28	-	-
Ср. длительность ХОБЛ, лет	12,07±1,04	-	13,27±1,04	-	-
Ср. длительность ИБС, лет	-	8,03±3,04	6,28±2,12	-	-
Ср. число обострений ХОБЛ (ретроспективно) (M±m)	3,20± 0,11	-	3,84±0,18	<0,05	
Ср. число обострений ИБС (ретроспективно) (M±m)	-	0,86±0,04	2,12±0,10		<0,001
Анамнез курения, пачки/лет	24,6±2,34	17,5±1,67	25,2±2,34	-	<0,05
Активное курение, абс. число (%)	48 (85,7)	34 (56,6)	118 (86,8)	-	<0,05
Индекс масс тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	23,83±3,14	24,46±2,87	24,71±3,45	-	-
Сопутствующая патология в стадии ремиссии (хронический тонзиллит, синусит, гайморит гастрит, панкреатит, холецистит), абс. число (%)	13 (23,1)	11 (18,3)	52 (38,2)	<0,05	<0,01

Примечание: p<sub>1</sub> - уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

гический процесс дыхательной и сердечно-сосудистой систем были более выраженные, чем при изолированных ХОБЛ и ИБС. Для пациентов основной группы характерными были более высокая балльная оценка выраженности респираторных симптомов и частота встречаемости атипичного течения стенокардии (табл. 2).

Важно отметить, что совместное течение ХОБЛ и ИБС также модифицировало проявление и типичного ангинозного приступа: в основной группе было на 16,9% (p<0,01) больше больных с нетипичной его локализацией и иррадиацией (на 31%; p<0,001). Средняя длительность болевого приступа была продолжительнее в 2,4 раза (p<0,001), что сопровождалось увеличением

кратности приема НТГ в 2,6 раза (p<0,001).

Следует отметить, что признаки хронического легочного сердца (ХЛС) развивались чаще при сочетании ХОБЛ с ИБС (на 11,5%; p<0,05), а также отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости бронхитического фенотипа ХОБЛ.

В отличие от изолированной ХОБЛ, при присоединении ИБС бронхиальная обструкция становилась более выраженной, что сопровождалось существенным снижением основных показателей ФВД. Так, по отношению к 1-й группе сравнения, в основной группе ОФВ1 был меньше на 10,8% (p<0,05), ОВФ1/ФЖЕЛ на 11,9% (p<0,05). Показатели ПОС, МОС25,50,75 имели

Таблица 2. Клинические особенности ХОБЛ в сочетании с ИБС

Признаки	1-я группа (ХОБЛ) (n=121)	2-я группа (ИБС) (n=113)	3-я группа (ХОБЛ+ИБС) (n=118)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
Кашель, баллы (M±m)	1,87±0,15	2,45±0,14		<0,01	-
Одышка, баллы (M±m)	2,2±0,08	2,8±0,07		<0,01	-
Нарушение продукции и отхождения мокроты, баллы (M±m)	2,12±0,08	2,86±0,17	-	<0,01	-
Атипичное течение стенокардии, абс. число (%)	-	83 (61,1)	2 (3,3)	-	<0,001
Нетипичная локализация болевого синдрома, абс. число (%)	-	18 (29)	7 (12,1)	-	<0,01
Нетипичная иррадиация болевого синдрома, абс. число (%)	-	20 (37,7)	4 (6,7)	-	<0,001
Количество эпизодов стенокардии на 1-го больного в течение недели, (M±m)	-	6,53±1,14	3,16±1,25	-	<0,05
Длительность приступа стенокардии, мин. (M±m)	-	2,89±0,13	1,18±0,11	-	<0,001

Примечание: p<sub>1</sub> - уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

Таблица 3. Данные суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в группах больных

Признаки	1-я группа (ХОБЛ) (n=121)	2-я группа (ИБС) (n=113)	3-я группа (ХОБЛ+ИБС) (n=118)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
Эпизоды ББИМ, абс. число (%)	11 (19,6)	21 (35)	76 (55,9)	<0,001	<0,01
К-во эпизодов ББИМ на 1-го больного в сутки (M±m)	2,42±0,31	6,41±0,32	8,95±1,20	<0,001	<0,05
Средняя продолжительность эпизодов ББИМ(M±m)	2,04±0,14	10,32±2,31	20,21±2,70	<0,001	<0,01
Средняя величина смещение сегмента ST ниже изолинии в отведениях V <sub>4</sub> и J, мм (M±m)	1,18±0,08	1,40±0,16	2,18±0,14	<0,001	<0,01

Примечание: p<sub>1</sub> - уровень значимости различий между основной группой и 1-й группой сравнения; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий между основной группой и 2-й группой сравнения.

такую же направленность. Кроме того, в основной группе наблюдалось увеличение на 11,8% (p<0,05) числа больных, у которых при визуальном анализе петли "поток-объем" наблюдался "провал" сразу после достижения пика с последующим плавным ее снижением. По мнению ряда исследователей, такие изменения на спирограмме обусловлены ранним экспираторным закрытием патологически измененных дыхательных путей (симптом "воздушной ловушки"), что является прогностически неблагоприятным. Нарушение ФВД в основной группе ассоциировалось с нарушением гемодинамики по малому кругу кровообращения, о чем свидетельствовала обратная корреляционная взаимосвязь уровня СрДЛА и ЖЕЛ (r=-0,38; p<0,05), ОФВ1 (r=-0,36; p<0,05), а также между максимальной скоростью кровотока в легочной артерии и ЖЕЛ (r=-0,51; p<0,01).

Совместное течение ХОБЛ и ИБС способствовало значительным электрофизиологическим нарушениям миокарда. Так, по данным стандартной ЭКГ в основной группе, по отношению к 1-й группе сравнения, чаще регистрировались наджелудочковая экстрасистолия (в 2,3 раза; p<0,05), желудочковая экстрасистолия (в 3,7 раза; p<0,01), нарушения реполяризации миокарда ЛЖ (в 1,9 раза; p<0,05), синусовая тахикардия (в 1,8 раза; p<0,01) и отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости блокады правой ножки пучка Гиса.

По данным ДК ЭКГ, в основной группе, в отличие от 1-й группы сравнения, у 88 (64,7%) больных выявлена патология миокарда ЛЖ (p<0,001), не было пациентов без значимых отклонений миокарда ЛЖ и достоверно чаще (в 2,1 раза) выявлялось пограничное состояние миокарда ЛЖ (p<0,01). По отношению ко 2-й группе сравнения, в основной группе чаще в 1,3 раза выявлялась патология миокарда ЛЖ (p<0,05). Показатель "миокард" в основной группе составил

34,22±3,70% против 18,94±3,42% в 1-й группе сравнения (p<0,01) и 24,61±4,27% во 2-й группе сравнения (p<0,05). Помимо традиционного определения параметров ДК ЭКГ мы провели углубленное изучение показателя "миокард" с использованием нагрузочной пробы с дозированной физической нагрузкой. Установлено, что выполнение нагрузочной пробы сопровождалось приростом (Δ% исх.) показателя "миокард", более существенным в основной группе (+64,72±3,28%), что было в 1,8 раза выше, чем в 1-й группе сравнения (p<0,001) и в 1,2 раза выше, чем во 2-й группе сравнения (p<0,005), что указывало на более значительную дисфункцию миокарда ЛЖ у больных с сочетанной патологией.

По данным СМЭКГ по Холтеру, у больных с сочетанной патологией эпизоды ББИМ выявлялись в 2,9 раза чаще, чем в 1-й группе сравнения (p<0,001) и в 1,6 раза чаще, чем во 2-й группе сравнения (p<0,01). При этом в основной группе среднее число эпизодов ББИМ в сутки, их средняя продолжительность и максимальное снижение сегмента ST ниже изолинии в отведениях V<sub>4</sub> и J были больше, чем в группах сравнения (табл. 3).

Важно отметить, что у 44,7% пациентов основной группы регистрировалось сочетание эпизодов ББИМ в дневное и ночное время, что было значительно больше, чем во 2-й группе (p<0,01) сравнения, а также отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости эпизодов ББИМ в утреннее время и косовосходящего подъема сегмента ST в отведениях V<sub>4</sub> и J в утреннее и ночное время. В 1-й группе сравнения таких пациентов не было. Отмечено, что у 48,6% больных основной группы эпизоды ББИМ сопровождались жизнеугрожающими нарушениями ритма, что является прогностически неблагоприятным в плане развития фибрилляции и трепетания предсердий, внезапной сердечной смерти.

Утяжеление клиничко-функционального течения ХОБЛ сочетанной с ИБС согласовывалось с большей выраженностью оксидативного стресса, активности воспаления, гипоксемии, изменениями в гемограмме, липидном спектре, плазменном гемостазе, что закономерно снижало качество жизни и толерантность больных к физической нагрузке.

Установлено, что при совместном течении ХОБЛ и ИБС процессы сердечного ремоделирования были выражены в большей мере, чем при изолированных ХОБЛ и ИБС. Это согласовалось с высоко достоверными различиями величин правого и левого предсердий, конечно-диастолического и систолического размеров и объемов ЛЖ и ПЖ, толщины передней стенки ПЖ и толщины задней стенки ЛЖ между основной группой и 1-й и 2-й группами сравнения. Наряду с этим, гипертрофия ПЖ была выявлена у 60 (44,1%) больных основной группы, что было больше на 17,3%, чем в 1-й группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Только при сочетанной патологии у 11 (8,1%) пациентов выявлена дилатация ПЖ, у 23 (16,9%) - гипертрофия ЛЖ, у 6 (4,4%) - дилатация ЛЖ.

Повышение нагрузки на ПЖ в основной группе, сопровождалось существенным увеличением работы ПЖ, которая была выше, чем в 1-й группе сравнения в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Значительно больше в основной группе, чем в 1-й группе сравнения, были индекс массы миокарда ЛЖ ( $p < 0,01$ ) и ОПСС ( $p < 0,01$ ).

В основной группе были значительно выше, чем в 1-й группе сравнения, миокардиальный стресс ПЖ и ЛЖ (соответственно: на 40,4%;  $p < 0,01$  и 78,6%;  $p < 0,001$ ). По сравнению со 2-й группой сравнения миокардиальный стресс ПЖ был больше на 58,9% ( $p < 0,001$ ), ЛЖ - на 27,3% ( $p < 0,05$ ). Отмечалась тенденция к увеличению индекса сферичности ЛЖ. Это указывает на значительное величение внутримиекардиального напряжения ПЖ и ЛЖ при сочетанной патологии, которое является важнейшим фактором, инициирующим активацию тканевых нейрогормональных систем и выработку эффекторов, воздействующих на структуру и функцию органов и тканей и "запускающим" длительный процесс структурно-функционального ремоделирования сердца. Геометрическая адаптация ЛЖ в основной группе, по отношению к 1-й группе сравнения, была в 5,6 раза чаще представлена концентрическим ремоделированием ( $p < 0,001$ ) и концентрической гипертрофией ЛЖ ( $p < 0,05$ ). По отношению к 2-й группе сравнения изменения были

схожими. Экцентрическая гипертрофия была выявлена только у 5 (3,6%) больных основной группы.

В отличие от изолированно протекающих заболеваний, при сочетанной патологии у всех больных была выявлена диастолическая дисфункция (ДД) ПЖ и ЛЖ, преобладающим типом которой был I тип (тип замедленной релаксации - пик E < пика A) у 119 (87,5%) и у 121 (89,7%) больных соответственно. Отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости рестриктивного (ограничительного) и "псевдонормального" типов ДД ПЖ и ЛЖ, что свидетельствовало о более сложной перестройке транстрикуспидального и трансмитрального кровотока при сочетанной патологии. Только у пациентов основной группы отмечалось снижение ФВ ПЖ (у 3,6% больных) и ФВ ЛЖ (у 4,4% больных). Известно, что диастолическая функция зависит от двух основных факторов: активного расслабления и пассивных диастолических свойств желудочка. Нарушения релаксации возникают на самых ранних стадиях большинства сердечных заболеваний, когда систолическая функция ЛЖ еще остается сохраненной.

У больных ХОБЛ сочетанной с ИБС преимущественным типом центральной гемодинамики был эукинетический (у 61,7% больных), в то время как у пациентов с изолированным течением ХОБЛ и ИБС - гиперкинетический. Отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости гипокинетического типа гемодинамики (у 6,6% больных).

Следовательно, при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС происходит более сложная перестройка правых и левых отделов сердца, внутрисердечной, центральной гемодинамики, в большей степени нарушается легочная гемодинамика, что является отражением отрицательного взаимовлияния коморбидной патологии на сердечно-сосудистую систему.

Сочетание ХОБЛ и ИБС утяжеляет клиническое течение ХОБЛ и модифицирует проявление стабильной стенокардии, что характеризуется увеличением продолжительности типичного ангинозного приступа (в 1,6 раза), нетипичной его локализацией (в 2,4 раза) и иррадиацией (в 5,6 раза), частым атипичным течением стенокардии (у 61,1% больных) и сопровождается более значительным нарушением бронхиальной проходимости: по сравнению с изолированной ХОБЛ ОФВ1 ниже на 10,8%, ОВФ1/ФЖЕЛ на 10,9%, МОС75 на 21,3%.

Структурно-функциональные изменения

сердца при сочетанной патологии преимущественно направлены в сторону гипертрофии ПЖ, концентрического ремоделирования ЛЖ, развития ДД ЛЖ (в 86,7% случаях) и ПЖ (случаях в 89,7% с) по I типу и сопровождаются ростом частоты развития ДД ПЖ и ЛЖ по "псевдонормальному" и рестриктивному типу, концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Процессы сердечного ремоделирования, нарушение легочной гемодинамики тесно связаны с АР.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. // *Thorax*. - 1997. - Vol.52 (Suppl 5). - P. S1-S28
2. Павленко В.И., Вохминцева И.В. Особенности диастолической дисфункции левого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Материалы II съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока*. - Благовещенск, 2007. - С.109-110.
3. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиальная патология // *Материалы II съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока*. - Благовещенск, 2007. - С.106-108.
4. Павленко В.И. Взаимосвязь клинических и электрокардиографических признаков стенокардии у больных ХОБЛ // *Дальневосточный медицинский журнал*. - 2008. - № 1. - С.19-21
5. Черейская Н.К. ИБС и ХОБЛ: особенности диагностики и лечения сочетанной патологии. - М., 2007
6. Colbasi Z., Conte G., Lauro S., Lazzarin M. et al. The safety of beta-blocker treatment in ischaemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur Heart J*. - 2001. - Vol.22. - P.301-309.

#### SUMMARY

#### **Chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary artery disease: clinical and functional features of the flow mechanisms mutual burdening**

**V.Abudllayev**

*Scientific Research Institute of Lung Diseases, Baku*

Aim of this study was to investigate the clinical and functional features of COPD combined with coronary artery disease, the mechanisms of their mutual burdening to optimize the diagnosis, prognosis and treatment course of patients with this comorbid pathology.

Work is done on the basis of clinical and instrumental study 352 patients. All subjects were divided into 3 groups: Group 1 - 121bolnyh with COPD, 2nd group - 113 patients with COPD in conjunction with coronary artery disease, the third group - 118 patients with chronic coronary artery disease. Distribution of patients by groups, the presence of COPD and coronary artery disease, age, duration of disease, clinical forms are presented in Table 1. FC CHF was determined according to the classification of the New York Heart Association (NYHA). Therefore, in the combined COPD and CHD occurs more complicated rearrangement of the right and left heart, intracardiac, central hemodynamics, more disturbed pulmonary hemodynamics, which is a reflection of the negative interference of comorbid disease on the cardiovascular system.

Поступила 16.04.2014

## Некоторые аспекты профилактики рака шейки матки

Ф.А.Марданлы, Н.З.Керимова, Н.Б.Алиева, А.И.Бурджуева,  
С.И.Джафарова, У.А.Зейналова

Национальный центр онкологии, г.Баку, г.Баку

Предрак и рак шейки матки (РШМ), несмотря на достаточно изученный этиопатогенез, достижения последних лет в разработке методов ранней диагностики и лечения, продолжают занимать лидирующие положение в онкологической патологии женской половой сферы.

В России РШМ занимает второе ранговое место среди онкогинекологической патологии, после рака тела матки, составляет 5,3% или 12,8‰ [1, 2]. В мире это заболевание находится на пятом месте в структуре онкологических новообразований женской репродуктивной системы (WHO, 1997). В Азербайджане РШМ занимает 3 место в структуре онкологических заболеваний женского населения после рака молочной железы и рака желудка. По данным Министерства Здравоохранения Азербайджана в 2012 году было официально зарегистрировано 1791 женщина с РШМ, показатель заболеваемости составил 7,2‰, коэффициент пораженности 38,5‰, общий коэффициент смертности - 3,3‰, летальность - 18,2%, а индекс достоверности учета (коэффициент агрессивности) составил около 0,46. По сравнению с 2010 годом количество зарегистрированных больных увеличилось на 0,13%, смертность от РШМ в 2010 составила 3,2‰, в 2012 - 3,3‰.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире раком шейки матки заболевают свыше 500 000 женщин [3], а умирают около 200 000. В России, по отношению к другим странам, отмечаются наиболее высокие показатели летальности (7,8%), не имеющие тенденции к снижению [4, 5]. Причиной высокой летальности от РШМ является его запущенность, исходящая из скрытого, малосимптомного течения заболевания и, вследствие этого, несвоевременного обращения больных за медицинской помощью, ошибок медицинского персонала при диагностике.

Основные причины поздней выявляемости лежат в неэффективности скрининга РШМ.

В настоящее время популяционный цитологический скрининг представляет собой идеальную модель вторичной профилактики рака дан-

ной локализации. Эффективность любой скрининговой программы определяется ее практической надежностью и способностью снижать заболеваемость и смертность. Кроме того, используемые скрининг-тесты должны быть простыми для выполнения, диагностически надежными и дешевыми. Все вышеизложенное в полной мере можно отнести к популяционному цитологическому скринингу РШМ. Программы популяционного цитологического скрининга РШМ, применяемые с 40-х гг. XX в, привели к значительному снижению смертности от РШМ.

Анализ результатов скрининга показал взаимосвязь между интенсивностью скрининга и снижением заболеваемости. При ежегодном скрининге женщин в возрасте 20-64 лет возможно снижение риска развития РШМ на 90%. Снижение смертности от РШМ при широком внедрении популяционного цитологического скрининга достигается за счет выявления дисплазии и внутриэпителиального РШМ, снижения частоты инвазивных форм РШМ. Точность цитологического исследования, по данным различных авторов, колеблется от 91,0 до 97,6%. Снижают эффективность цитологического исследования неправильная техника взятия мазков, недостаточная квалификация врачей и лаборантов. Важными факторами повышения эффективности скрининга РШМ являются регулярность его проведения (с интервалами 1-5 лет) и охват большей части популяции (70-80%). Ряд авторов считает, что значительные возможности улучшения цитологической диагностики скрыты в усовершенствовании морфологических критериев и стандартизации цитологических заключений.

Главной задачей цитологического скрининга является выявление дисплазии и преинвазивного РШМ. А в зависимости от выраженности клеточной атипии, нарушения созревания клеток и числа митозов различают легкую, умеренную, тяжелую дисплазию и преинвазивный РШМ (рис. 1).

По данным литературы, чувствительность скрининг-теста РШМ достигает 94,7%, специфичность - 98,9%.

При анализе специальной литературы выяв-

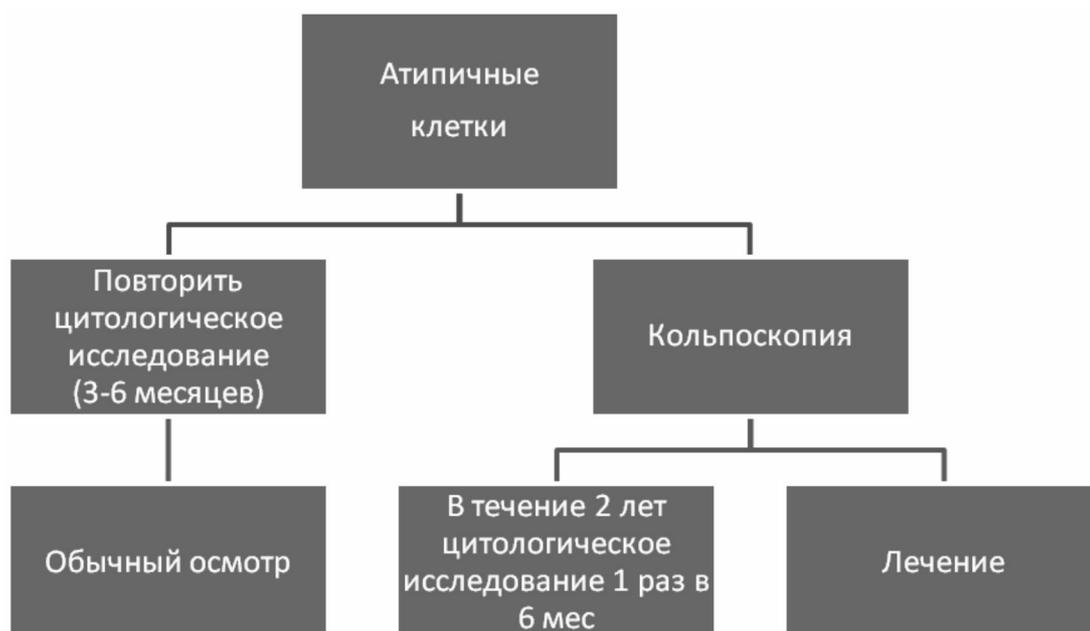


Рисунок. Алгоритм обследования при обнаружении атипичных клеток плоского эпителия (по В.В.Кузнецову)

ляются 2 принципиально противоположные точки зрения на организацию цитологического скрининга РШМ. Большинство национальных скрининг-программ в экономически развитых странах мира направлены на профилактическое обследование практически всей популяции. Наряду с этим продолжают поиски оптимальных групп риска с целью проведения селективного обследования. Необходимость уменьшить число женщин, подлежащих селективному цитологическому скринингу, определяется следующими факторами: во-первых, экономические предпосылки, во-вторых - выявленные факторы риска РШМ, в-третьих, концепция о группах риска. Многими научными исследованиями доказана высокая эффективность формирования групп повышенного риска развития злокачественных опухолей с целью направленного поиска малых форм рака и предраковой патологии у женщин. Это дает высокую выявляемость предопухолевых и опухолевых заболеваний, позволяет избежать больших материальных затрат при проведении профилактических осмотров населения. Очевидна целесообразность поиска и принятия для практического использования в Азербайджане таких подходов к осуществлению профилактических обследований женщин, которые предусматривают подбор групп лиц, подверженных наиболее частому заболеванию РШМ, и глубокое обследование этих лиц с применением высокоинформативных методов.

Развертывание популяционных скрининг-программ связано с большими экономическими затратами, определенным периодом времени, необходимым для этого, созданием централизованных цитологических лабораторий и оснащением их современным оборудованием, а также подготовкой квалифицированных врачей-цитологов и лаборантов. Увеличить эффективность цитологического скрининга возможно при усовершенствовании методики обследования и полном устранении субъективной оценки цитологических результатов с помощью новых автоматизированных компьютерных технологий.

Полностью автоматизированных систем пока не существует, однако полуавтоматизированная система для первичного цитологического скрининга разработана в Национальном институте рака (США) на базе американской компании "Papnet". Система "Papnet" представляет собой новое поколение систем компьютерного анализа цитологического изображения. При обработке данных определяются измененные клетки в мазках, окрашенных по Папаниколау. Эта система, в отличие от других, не использует алгоритмов и пригодна для исследования стандартных многослойных мазков.

Доказано, что в 99,7% случаев причиной РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Существует более 100 штаммов ВПЧ, однако только онкогенные штаммы вызывают рак шейки матки. Самыми распространенными явля-

ются штаммы 16 и 18 (более 70% случаев РШМ). В Европе онкогенные штаммы 16, 18, 31 и 35 вызывают более 80% всех случаев рака шейки матки. Другие штаммы (низкого риска) могут вызывать доброкачественные генитальные бородавки, дисплазии легкой степени, подошвенные и наладонные бородавки, плоские кожные бородавки.

На сегодняшний день ВПЧ заражены около 300 миллионов женщин всего мира. Инфицирование происходит половым путем. ВПЧ - одна из наиболее легко передаваемых инфекций. Каждая сексуально активная женщина находится в группе риска. Максимальный риск инфицирования ВПЧ (приблизительно 20%) у женщин от 25 лет. Из-за возможности инфицирования и реинфицирования онкогенными штаммами ВПЧ, как молодые, так и пожилые женщины подвергаются риску РШМ на протяжении всей жизни.

Методы диагностики вируса папилломы человека (ВПЧ) разделяют на классические (цитологический метод, гистологическое исследование биоптатов, кольпоскопия, определение антител к ВПЧ) и современные (неамплификационные - Southern blot, Dot blot, гибридизация in situ, ПЦР и амплификационные - Hybrid Capture).

При выявлении в цитологических мазках специфических признаков ВПЧ (койлоцитоз в сочетании с гипер- и паракератозом) необходимо проведение кольпоскопии для выявления дисплазии (оценить размеры поражения и его локализацию).

Цитологический метод позволяет диагностировать только клиническую и субклиническую формы ВПЧ-инфекции, да и чувствительность этого метода при выявлении ВПЧ-инфекции варьирует от 59% до 80%.

В настоящее время для диагностики ВПЧ применяют два основных молекулярно-биологических теста. Это ПЦР и Hybrid Capture System II, основанный на ПЦР, который обнаруживает от 10 до 100 копий генома ВПЧ. Одним из условий эффективности последнего является подбор оптимальных нуклеотидных праймеров.

По данным разных авторов, ДНК ВПЧ определяется у 3-10% здоровых женщин, при различных видах кондилом - у 50-82%, при доброкачественных заболеваниях шейки матки - у 19-89%, при преинвазивном РШМ - у 53-89%.

Благодаря разработке вакцин, воздействующих на ВПЧ, вакцинация против РШМ стала реальностью. Сегодня вакцинация рассматривается как первичная профилактика рака шейки матки. Высказывается мнение, что если вакцинировать девочек с 12 лет, до начала половой активности,

то через 15-20 лет можно существенно снизить заболеваемость РШМ.

Новые первичные скрининговые программы должны учитывать несколько факторов риска и включать различные методы диагностики, т.к. каждый диагностический метод имеет недостатки. При использовании цитологического, цервикогографического методов и теста с ацетиловой кислотой чувствительность скрининга достигла 76,9%. Комбинация вирусологических и цитологических методов в представленной последовательности компенсирует недостатки каждого метода и позволяет повысить эффективность скрининга. До сих пор не определены специфические для РШМ биологические опухолевые маркеры, но исследования в этом направлении продолжаются.

В течение двух последних десятилетий во многих странах наметилась тенденция к нарастанию заболеваемости РШМ, особенно в молодом возрасте [6, 2, 7, 8, 9]. Смертность от РШМ, в России особенно возросла среди женщин репродуктивного возраста. В возрастных группах от 25 до 49 лет смертность выросла почти в два раза, тогда как у женщин старшего возраста показатель смертности снизился в 1,8 раза [5, 6]. В Азербайджане в последние годы также наблюдается сходная тенденция снижения заболеваемости РШМ в возрастных диапазонах 50-54 (в 2,9 раза), 45-49 лет (в 2,6 раза) и 60-64 года (в 2,5 раз), в то время как у женщин репродуктивного возраста в диапазоне 25-45 лет наблюдается заметное увеличение заболеваемости и смертности от этой патологии, причем у них чаще отмечается III - I? стадия опухолевого процесса.

По данным Министерства здравоохранения уровень заболеваемости РШМ в Азербайджане с 1991 по 2001 гг. снизился на 64,0%. Доля РШМ в общей структуре заболеваемости онкопатологией у женщин составила 8,52% (1991) и 7,57% (2001). Показатель заболеваемости РШМ среди женского населения (на 100000 женщин), по автору, за 1991 год составил 8,14, а в 2001 году - 4,73 (интенсивный показатель), в то время как мировой стандартизированный показатель заболеваемости РШМ за тот же период -  $4,47 \pm 0,38$  и  $5,47 \pm 0,41$ , соответственно. Однако на фоне общего понижения заболеваемости, автор также обращает особое внимание на рост числа больных молодого возраста. Проблема затрагивает наиболее активную, социально значимую часть женского населения, чем приобретает большое значение. В связи с этим требуются более тщательный пересмотр скрининговых программ по выявлению

нию групп риска на основе современных вирусологических и биологических методов исследования, а также разработка и широкое внедрение в практическое здравоохранение схем лечения распространенных форм РШМ.

В результате своих исследований [10] автор отмечает, что в Российской Федерации в последние годы произошла стабилизация заболеваемости РШМ (10,8 на 100 000 женского населения) и летальности от него (5 на 100 000 женщин). В Азербайджане за последние годы отмечается некоторый подъем заболеваемости РШМ (на 100000 женщин) - 6,0 (2009), 6,5 (2010), 7,6 (2011), 7,3 (2012) при относительной стабильности показателей смертности от него (на 100000 женщин): 3,3 (2009), 3,2 (2010), 4,1 (2011) и 3,3 (2012).

Снижение образовательного и социально-экономического уровня жизни населения привело к нарастанию факторов риска, способствующих возникновению предрака и рака шейки. Ими по праву считаются: раннее начало половой жизни (до 16 лет); ранняя беременность (до 18 лет); частые смены сексуальных партнеров; курение; воспалительные заболевания половых органов, особенно инфицирование вирусом герпеса простого 2 серотипа (ВПГ-2) и Human papillomavirus (HPV) 3, 5, 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 35 генотипов, передающихся половым путём [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Передача ВПГ-2 половым путем доказана. Он широко распространен в человеческой популяции и способен вызывать хромосомные абберации (аналогичные изменениям при РШМ). Отмечена высокая корреляция между наличием антител к вирусу простого герпеса типа 2 и раком шейки матки [18, 19, 20]. HPV инфекция выявлена у 95-100% женщин, страдающих инвазивным раком шейки матки, что также доказывает его важную роль в развитии этой патологии [21].

Прослежена закономерность выявления HPV инфекции в зависимости от возраста. В большинстве случаев пик заболеваемости приходится на 15-25 лет, что составляет примерно 30-50%, после чего происходит снижение до 5-15% к 40 годам, после 60 лет вновь отмечается некоторый подъем.

К факторам риска, приводящим к возникновению дисплазии и преинвазивного РШМ, которые, в свою очередь, являются обязательными этапами развития инвазивной карциномы [22], относят также изменения гормонального фона, в связи с колебанием пролактина; изменениями активности щитовидной железы [23, 24]. Длитель-

ный прием гормональных контрацептивов так же может приводить к метаплазии эпителия шейки матки [25]. В то же время ряд авторов, подчёркивая то, что РШМ не является гормонозависимой опухолью, отмечают снижение риска заболеваемости раком шейки матки у женщин, применяющих заместительную гормонотерапию по отношению к общей популяции [26].

Планирование и реализация масштабных программ по улучшению онкологической помощи населению невозможны без получения новых знаний об общей эпидемиологической ситуации в стране, в ее отдельных регионах.

В связи со всем вышеизложенным, рекомендуется оптимизация профилактического комплексного обследования всех женщин с применением цитологических скрининговых программ и ежегодным кольпомикроскопическим контролем. Рекомендуемым объёмом лечения при умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки является операция - электроконизация шейки матки. Выполнение криодиструкции возможно при дисплазии лёгкой степени выраженности. После проведённого лечения рекомендован ежегодный цитологический и кольпо-микроскопический контроль. Адекватным объёмом оперативного лечения при преинвазивном РШМ является электроконизация шейки матки с дальнейшим ежегодным цитологическим и кольпоскопическим контролем. При инвазивном раке шейки матки объём и вид терапии проводится с учетом общепринятых критериев (гистологический тип, инвазия, размер опухоли). В связи с тем, что репродуктивный и пременопаузальный возраст является фактором, ухудшающим прогноз рака шейки матки, и в этом возрасте наблюдается более агрессивное течение заболевания и раннее метастазирование опухоли по сравнению с больными старших возрастных групп, необходимо это учитывать при планировании лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Двойрин В.В., Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. Москва. - 1996. - С. - 286.
2. Новикова Е.Г., Прилепская В.Н. ред. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки // "Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы". М.: "МЕДпресс", - 2000. - с.153 -160.
3. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки.// Кишинев: Штиинца, 1991. - С. - 239.
4. World Health Statistics annul World Health organization. Geneva, 1970; 1980; 1985; 1998.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В.,ред. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность)// М.,2010. - С. 5-141.
6. Воронцова А.Э. Оценка эффективности организации онколо-

- гической помощи больным раком шейки матки на основе современных информационных технологий // Автореф. канд. дисс. - СПб. 2000. - С. - 22.
7. Anderson G.N., Boyes D.A. Cervical Cancer Screening // *Lancet*. 1987. - № 8554. - P.339-340.
8. Arrais G.A., Wigle D.T., Mao Y. Is Cervical Cancer increasing among Young Women in Canada? // *Can. J. Public Health*. 1990. - V.81. - P. 396-397.
9. Garadney B., Szabo I., Krommer K. Changes in the incidence and Survive Rate of Cervical Cancer in Patients under Age of 30 Years // *ECCO 9 the European Cancer Conference*. - Hamburg, 1997. Abet. - P.582.
10. Козаченко В.П., Прилепская В.Н. ред., Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки // "Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы". Москва. - 2000. - с.139-152.
11. Петерсон Б.Е., Чиссов В.И., Кузьмин И.В. Группа повышенного онкологического риска // в кн. "Ранняя онкологическая патология". // М.: Медицина, - 1985. - с.5-26.
12. Вишневская Е.Е. Рак шейки матки: диагностика, хирургическое и комбинированное лечение. Минск: Беларусь, 1987. - С. - 268.
13. Чарквиани Л.И., Кобилкова И., Бохман Я.В.(ред.) Микроинвазивный рак шейки матки. Тбилиси: Ганатлебе. - 1988. - С. - 153.
14. Иванова И.М. Изучение связи генитальной инфекции вирусами простого герпеса и папилломы человека с предопухольными и опухольными процессами шейки матки / Автореф. канд. дисс. - Киев. 1992. - С. - 38.
15. Bloch B., Homer L., Storm H. Automated Data Collection in Cancer Registration, Technic, report. N 32, Lyon: IARC, 1997. - P.48
16. Chan P.K., Chang A.R., Cheung J.L., Chan D.P., Xu L.Y, Tang N.L, Cheng A.F. Determinants of cervical human papillomavirus infection: differences between high- and low-oncogenic risk types // *J.Infect.Dis*. 2002. - Jan 1.185 (1) . P.28-35.
17. Idestrom M., Milsom I., Andersson-Ellstrom A. Knowledge and attitudes about the Pap-smear screening program: a population-based study of women aged 20-59 years//*Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2002. - Oct. - 81(10). - P.962-967.
18. Bosch F.X., Manos M.M., Munos N., Sherman M., Jansen A.M., Peto J. et al. & The IBSCC Study Group (1995) Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a world-wide perspective // *J.Natl Cancer Inst.*,87, P.796-802.
19. Fischer U., Raptis G., Gessner W., Roschlau U., Dres-sel K., Bilek K., Horn L.C. Epidemiology and pathogenesis of cervical cancer // *Zentralbl. Gynecol*. 2001. - Apr. -123 (4). - P.198-205.
20. Radhakrishna Pillai M., Sreevidya S., Pollock B.H., Jayaprakash P.G., Herman B. Human papillomavirus type 16 E6 and E7 gene variations in Indian cervical cancer // *Gy-nicol. Oncol*. 2000. - Dec. - 87(3). - P.268-273
21. Киселёв Ф.Л., Самойлова Э.В., Семёнова Л.А. Папилломо-вирусная инфекция у больных раком шейки матки // *Материалы съезда онкологов стран СНГ Москва* - 1996. - с. 458.
22. Bohm W. Zum gegenwartigen Stand der Klassifizierung, Diagnostik und Therapie der Vorstufen und Fruhstadien des Carcinoma cervicis uteri // *Zentralblatt Gynakologie*. Band 97. (1975). - Heft 9. - S.513-523.
23. Урманчева А.Ф., Бурнина М.М. Заместительная гормонотерапия и злокачественные опухоли // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2000. - т. XIX. - с. 58-62.
24. Adami I.O. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy // *Cancer*. 1989. - V 44. - P.833-839.
25. Yamada S.D., Anton-Culver H. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study // *Am J. Obstet Gynecol*. 1999. - Jun. - 180(6 Pt 1) . - P.1464-1467.
26. Энциклопедия клинической онкологии, М., 2004 - с. 407-419.

**SUMMARY**

**Some aspects of cervical cancer prevention**

**F.Mardanli, N.Kerimova, N.Alieva, A.Burjueva, S.Jafarova, U.Zeynalova**  
*National Center of Oncology, Baku*

In Azerbaijan, a clear need for search and making practical use of approaches involving the selection of groups of persons exposed to the most common diseases of cervical cancer as the problem affects of the most active and socially significant part of the female population which have great importance. The most suitable is to profound examination of these individuals using the highly informative methods and algorithm for detecting atypical squamous cells.

Поступила 21.04.2014

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ - УСПЕХИ, ДОСТИГНУТЫЕ ЗА 60 ЛЕТ ИЗУЧЕНИЯ

**М.К.Мамедов, А.А.Кадырова**

Национальный центр онкологии, НИИ медицинской профилактики  
им.В.Ю.Ахундова, г.Баку

Словосочетание "медленные инфекции" (slow infections) впервые появилось ровно 60 лет назад в названии лекции, которую в марте 1954 г студентам Ветеринарной школы Лондонского университета прочитал профессор Рейкьявикского института экспериментальной патологии животных, известный исландский ученый в области ветеринарной вирусологии Бьерн Сигурдссон (1913-1959).

Его лекция "Наблюдения за тремя медленными инфекциями овец" и статьи, изданные в том же году, в том числе, и в "Британском журнале ветеринарии", стали первыми теоретическими обобщениями накопленного опыта по изучению некоторых длительно протекающих инфекций, начатому им в Исландии в конце 30-х гг XX в.

Непосредственной предтечей к началу изучения таких инфекций среди животных стала инициатива нескольких исландских фермеров, которые в 1933 г завезли на остров и начали разводить здесь каракульских овец из Германии.

Среди последних стали отмечаться случаи особой паралитической болезни со смертельным исходом, которую называли "висна" (от исл. "чахнуть"). В конце 40-х гг в Исландии было отмечено другое заболевание, протекавшее с хронической пневмонией и завершавшееся гибелью овец, - его назвали "меди" (от исл. "одышка").

И, наконец, надо особо отметить, что среди изученных Б.Сигурдссоном болезней овец была болезнь, известная с 1732 г английским фермерам под названием "скрепи" (англ. scarie - почесуха). Заметим, что способность скрепи к медленному распространению среди овец была замечена еще в конце XIX в. Кроме того, в 1938-1939 г французские ветеринары из Тулузы Ж.Кюль и П.Шале, показали, что возбудитель болезни проходит сквозь бактериальные фильтры и при внутримозговом введении через несколько

лет вызывает аналогичное заболевание у здоровых овец. И, хотя вирус этой болезни оставался не идентифицированным, Б.Сигурдссон а priori причислил его к "медленным" вирусам.

По результатам многолетних наблюдений Б.Сигурдссон сформулировал три общие особенности этих инфекций: 1) необычайно продолжительный инкубационный период; 2) своеобразии патогенеза, и в том числе, поражения органов и тканей и 3) медленно прогрессирующий характер, но неизбежный смертельный исход.

Говоря о роли Б.Сигурдссона, как ученого, впервые сформулировавшего представление о "медленных инфекциях" и показавшего вирусную этиологию одной из таких инфекций овец, нельзя не отметить, что именно Сигурдссон и его исландские коллеги уже в 1957 г обнаружили и в 1960 г опубликовали описание РНК-содержащего вируса, вызывающего обе болезни овец - и висну, и меди. Стало ясным, что эти болезни являются двумя вариантами проявления одной и той же инфекции.

Более того, оказалось, что этот вирус, имеющий сходство с онкорнавирусами (позднее названными "ретровирусами"), хорошо размножается в клеточных системах *in vitro* и вызывает "быстрый" цитопатический эффект. Оказалось, что он бессимптомно персистирует в макрофагах, а его распространение сдерживается иммунной системой. Это означало, что "медленное" поражение нервной системы связано не с биоло-



гической уникальностью вируса, а с особенностями его поведения в инфицированном организме.

Надо отметить, что почти через 20 лет Международный комитет по таксономии вирусов принял решение в память об исследованиях Б.Сигурссона группу ретровирусов, к которой относился вирус висна/меди, назвать "лентивирусами" т.е. "медленными вирусами".



Очень скоро концепция о медленных инфекциях из ветеринарии "переместилась" в медицину - этому способствовали продолжительные и тщательно проведенные исследования американского вирусолога Дэниэла Карлтона Гайдушека (1923-2008).

Он родился в семье, эмигрировавшей в США из Словакии. В 1946 г он окончил медицинскую школу в Гарвардском университете и стал педиатром. В период 1949-1952 гг там же в лаборатории Джона Эндерса он занимался вирусологией. Будучи призван в армию, 2 года прослужил в Медицинском военном центре Уолтера Рида, а после увольнения из армии некоторое время работал в Институте Пастера в Тегеране, изучая чуму, бешенство и некоторые другие инфекции.

С 1954 г К.Гайдушек вновь занялся вирусологией и находился в Институте медицинских исследований Уолтера и Элизы Холлов в г.Мельбурне, где он познакомился с доктором Винсентом Зигасом, работавшим в Национальной службе здравоохранения Австралии. Это знакомство имело далеко идущие последствия!

В.Зигас рассказал К.Гайдушеку о том, что в 1953 г появилась информация о неизвестном заболевании, отмечавшемся среди папуасов племени Форе, населяющих восточную часть о.Новая Гвинея. Эта болезнь сопровождается продолжительной и непрерывной дрожью и неизменно заканчивается смертью. Болезнь называлась "куру", что на языке Форе означало "дрожание" (от страха или от холода).

В 1956 г К.Гайдушек и В.Зигас стали членами австралийской научной экспедиции, направленной на о.Новая Гвинея. Поселились здесь в высокогорной местности, где жили папуасы Форе. Находясь среди людей этого племени около года, они выучили их язык и провели ряд наблюдений, позволивших им детально изучить эту

болезнь. Итогом этих наблюдений стала появившаяся уже в 1957 г статья этих ученых с детальным описанием клиники и особенностей течения куру.

Поначалу К.Гайдушек предполагал, что куру вызывается особым вирусом. Поэтому, вернувшись в США и в г.Бетесде (штат Мэриленд) возглавив лабораторию Института нервных и психических болезней, относящегося к системе Национальных институтов здоровья, К.Гайдушек продолжил исследования и регулярно возвращался в Новую Гвинею. Однако, продолжив поиски возбудителя куру, он не смог выделить вирус или вызвать заболевание у животных с помощью традиционных вирусологических методов.

Так как болезнь, казалось, поражала членов одной семьи, ученые затем пришли к предположению о сложной генетической природе заболевания, передаваемого наподобие врожденных аномалий по аутосомно-доминантному типу.

Между тем, в 1959 г коллега К.Гайдушека, изучавший нервные болезни животных - Уильям Хадлоу выяснил, что симптомы и характер течения куру имеют большое сходство с таковыми при скрепи.

Этот факт навел К.Гайдушека на мысль о том, что возбудитель куру, как и возбудитель скрепи, может быть медленным вирусом, который передается через ткань мозга. Ученый предположил, что такая возможность может быть реализована при ритуальном каннибализме, распространенном среди папуасов племени Форе - после смерти умершего родственника члены его семьи в знак уважения к умершему поедали его головной мозг, подвергнутый незначительной термической обработке на костре.

В 1963 г К.Гайдушек, вместе с К.Джибсом, начали работу по моделированию куру на высших приматах путем введения экстрактов тканей головного мозга умерших от куру людей шимпанзе. Спустя, в среднем, 2 года у зараженных обезьян появились типичные клинические и морфологические (в ткани мозга) признаки заболевания, неотличимого от таковых при куру у людей.

К 1969 г К.Гайдушек показал, что это заболевание, наподобие других вирусных инфекций, может пассироваться не только на шимпанзе, но на других, в том числе, низших приматах. Причем, заражение происходило не только при интрацеребральном, но и при пероральном введении инфекционного материала, даже разведенного в воде в миллион раз. При этом, инкубаци-

онный период зависел от пути заражения и колебался в широких пределах - от 1 до 12 лет.

В процессе этих наблюдений был определен средний размер возбудителя, составлявший порядка 200 нм. В то же время, обнаружился и ряд его свойств, не характерных для вирусов, но аналогичных таковым у возбудителя скрепи. Во-первых, в его составе отсутствовали какие-либо нуклеиновой кислоты. Во-вторых, он обладал необычайно высокой резистентностью к высокой температуре и ультрафиолетовому и ионизирующему излучениям. В-третьих, присутствие в организме возбудителей как куру, так и скрепи, не сопровождалось обнаруживаемыми иммунологическими реакциями в форме появления антител, повышения продукции интерферонов и не проявлялось общими признаками реакции организма на развитие инфекций. И, в четвертых, в инфекционном материале, полученном от больных людей и обезьян, вместо вирусных частиц выявлялись своеобразные фибриллярно-тяжистые структуры. С учетом этих особенностей, этих возбудителей К.Гайдушек причислил к особой группе вирусов, которые он в 1977 г назвал "неканоническими" (unconventional viruses).

Доказательство уникальности свойств агентов скрепи у овец и куру у человека побудили К.Гайдушека начать целенаправленный поиск аналогичных агентов в качестве возможных причин других дегенеративных изменений центральной нервной системы (ЦНС).

В этом контексте внимание ученого привлекло редкое заболевание, поражающее головной и спинной мозг и впервые описанное в начале 20 гг XX в двумя немецкими неврологами - сначала Г.Крейтцфельдом, а затем А.Якобом и потому в литературе называемое болезнью Крейтцфельда-Якоба (БКЯ).

С конца 1966 г К.Гайдушек приступил к изучению этого заболевания на обезьянах. В 1968 г ему и К.Джибсу удалось вызвать это заболевание у нескольких видов обезьян и осуществить пассажи возбудителя БКЯ на приматах, и таким образом доказать его вирусную этиологию. В итоге, уже к 1973 г К.Гайдушек сумел неопровержимо доказать практически полную идентичность БКЯ и куру.

Однако, оставался вопрос о том, почему БКЯ регистрировалась практически повсеместно, а куру выявлялась только в одном, причем географически изолированном, регионе мира. Ученый предположил, что возбудитель куру мог укорениться среди папуасов после акта каннибализма, совершенного над миссионером, болевшим

БКЯ. Косвенным подтверждением обоснованности этой гипотезы является тот факт, что после запрещения ритуального каннибализма заболеваемость куру быстро снизилась и вскоре полностью исчезла.

В итоге в 1976 г Карлтон Гайдушек, вместе с Б.Бламбергом, разгадавшим этиологию гепатита В, был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине с формулировкой "за открытия новых механизмов происхождения и распространения инфекционных заболеваний". Интересно, что всю премию без остатка К.Гайдушек пожертвовал на текущие нужды племени Форэ.

Характеризуя вклад К.Гайдушека в развитие учения о медленных инфекциях, необходимо особо подчеркнуть, что он был награжден не за открытие происхождения куру и БЕЯ, а за доказательство существования новой категории болезней человека и животных, вызываемых ранее неизвестными уникальными инфекционными агентами.

Исследования К.Гайдушека показали, что все болезни, вызываемые такими агентами, помимо длительного инкубационного периода, обладают рядом других общих характеристик. Но важнейший в научном отношении результат этих исследований заключался в том, что впервые были идентифицированы обладающие инфекционностью агенты, обладающие, как и вирусы, ультрамикроскопическими размерами, но не имеющие вирионной организации и не поддающиеся инактивации факторами, которые уничтожают все другие вирусы.

Уже к середине 70-х гг XX в было доказано, что химическую основу этих агентов составляют белки, организованные в тяжистые структуры, но не связанные с какими-либо нуклеиновыми кислотами. Этот факт, не поддающийся приемлемой трактовке в границах вирусологии, породил целый ряд гипотез, но не пролил света на природу таких инфекционных агентов. Однако, вскоре ясность в этот вопрос внесли результаты исследований другого американского ученого - Стенли Прузинера, родившегося в 1942 г в семье еврейских иммигрантов из России, переехавших в США в самом конце XIX в.

В 1968 г он закончил Университет Пенсиль-



вании и начал работать ординатором-неврологом в Медицинской школе Калифорнийского университета в г.Сан-Франциско и уже в 1980 г стал профессором биохимии этой школы.

В 1972 г С.Прузинер заинтересовался проблемой этиологии БКЯ и других видов дегенеративной патологии ЦНС, а в 1981 г начал систематическое изучение биохимических свойств возбудителя скрепи, как аналога этих заболеваний у человека. Уже в 1982 г он выделил белок, который назвал "прион" от "PRoteinaceous Infective particle" ("белковая инфекционная частица").

Согласно концепции С.Прузинера, причиной смертельных заболеваний головного мозга у людей и животных оказались именно прионы - особым образом изменившие свою пространственную структуру аналоги неких гликозилированных клеточных белков.

Последние, часто именуемые "нормальными прионными белками", содержатся как в нейронах, так в клетках иного гистогенеза и выполняют некие, до сих пор не ясные физиологические функции, скорее всего, связанные с функционированием межнейронных синапсов. Эти белки кодируются одноэкзонным геном, который у человека локализован в 20-й хромосоме, а у мыши - во 2-й хромосоме.

Эти белки могут, изменяя пространственную конфигурацию (конформацию) своих молекул, превращаться в менее изогнутые и более длинные (примерно на 10% длины) и тяжистые молекулярные структуры, устойчивые к действию внутриклеточных протеаз. Это и есть "собственно прионы", которые нередко именуют и "патологическими прионными белками" или даже "инфекционными прионами".

Нормальные прионные белки могут превратиться в патологические белки в 2 случаях: 1) при возникновении мутаций в соответствующих генах и 2) при попадании в нейроны чужеродных инфекционных прионов (проникших в организм извне), которые инициируют в клетках образование патологических изоформ нормальных белков.

В силу последнего свойства, при проникновении в организм патологического белка (т.е. экзогенного приона) он приходит в контакт с нормальной формой этого белка и, изменяя его конформацию, превращает его в патологическую форму. В этом и состоит "инфекционность прионов" - придя в непосредственный контакт с нейронами или нейроглиоцитами, они индуцируют изменение конфигурации нормальных белков, превращая их в прионы.

Этот процесс происходит как цепная реак-

ция, в результате которой нормальные белки постепенно замещаются прионами, а в клетке происходит постепенное накопление патологических белков. Это сопровождается прогрессирующими дегенеративными изменениями нейронов, а затем - и состоящей из них ткани мозга. В итоге развивается спонгиогенная (губкообразная) энцефалопатия, при которой пораженные участки мозга имеют характерную "губчатую" структуру,

Характерными клиническими проявлениями этого процесса являются: 1) нарушение в сенсорной сфере; 2) расстройства в двигательной сфере и развитие парезов и параличей и 3) развитие прогрессирующей деменции. Типичным является и появление признаков синдрома энцефалопатии, включающего такие неврологические симптомы, как снижение тонуса мышц, слабость, потеря памяти и бессонница.

Вместе с тем, прионы могут передаваться "вертикально" от родителей детям, а также "горизонтально" - от больного к здоровому животному или человеку.

Прионные болезни могут передаваться от человека к человеку как инфекционные заболевания с алиментарным и трансфузионным путями распространения возбудителя. При таких болезнях обычно поражается весьма узкий круг "хозяев". Вместе с тем, они могут возникать как соматические болезни, передающиеся по наследству по аутосомно-доминантному механизму. Последние именуют спорадическими заболеваниями.

Преимущественное поражение ЦНС при прионной патологии обусловлено тем, что нейроны делятся очень медленно, а описанное выше "размножение" прионов в клетке происходит довольно медленно (период его удвоения достигает 5-7 дней), а для накопления патогенетически значимых количеств требуются недели, а чаще - месяцы.

При пероральном попадании прионов в организм вместе с пищей они первоначально проникают в лимфоидные клетки. Но накопление их в этих клетках в количествах, позволяющих им в дальнейшем с кровью проникнуть в клетки ЦНС, замедляется из-за частого деления этих клеток. В силу этого продолжительность инкубационного периода болезни увеличивается.

После проникновения прионов в нейроны и глиальные клетки накопление патологических белков происходит быстрее, поскольку эти клетки имеют низкий пролиферативный потенциал. Однако, и на этом этапе продолжительность инкубационного периода может исчисляться месяцами, что также способствует увеличению лате-

тного периода заболевания.

Итак, С. Прузинер не только постулировал существование прионов, как принципиально новых болезнетворных агентов, но и дал приемлемое объяснение их способности проявлять "инфекционность", т.е. передаваться из организма в организм.

Очевидно, что прионы, не будучи не только вирусами, но и строго говоря, даже живыми объектами, могут становиться причиной глубокого нарушения структуры и функций нервной ткани и вызывать патологию ЦНС у животных и человека, способную распространяться подобно типичным инфекционным заболеваниям, отличаясь от них лишь значительно большей продолжительностью инкубационного периода.

Прионы являются причиной нескольких заболеваний человека, к которым, помимо куру и БКЯ, относятся отмеченный в 30-е гг XX в синдром Герстманна-Штреусслера-Шейкера, амиотрофический лейкоспонгиоз, прогрессирующая энцефалопатия детей (болезнь Альперса) и описанная в 1986 г в Италии фатальная семейная инсомния, а также несколько болезней животных - скрепи, инфекционная энцефалопатия домашних норок, хроническое истощение одомашненных оленей и лосей и, наконец, впервые описанная лишь в середине 80-х гг XX в трансмиссивная губчатая энцефалопатия коров, более широко известная под названием "болезнь бешеных (безумных) коров" (mad cows).

Особо отметим, что появление последнего заболевания связывается с тем, что с 1982 г в Англии в корм коров стала добавляться мука, произведенная из туш погибших животных, в том числе, овец, больных скрепи. В результате в 1986 г появилась информация о массовом развитии у коров Англии и Северной Ирландии особого заболевания - "бешенства коров".

В тот период была выдвинута гипотеза о том, что прионы способны преодолевать межвидовые барьеры, что является результатом их структурного сходства у большинства млекопитающих и отражает их эволюционный консерватизм. В этой связи, многие ученые высказали опасение в отношении возможности развития БКЯ у людей, употреблявших в пищу мясо коров с губчатой энцефалопатией. В последующие годы это послужило поводом для уничтожения в ряде стран десятков миллионов голов крупного рогатого скота, проведения масштабных ветеринарно-контрольных ограничений (запрет на вывоз мяса коров из эндемичных стран и др.) и введения запрета на использование тканей коров в медицине.

Итак, открытие С.Прузинера: 1) раскрыло

роль прионов, способных вызывать целую группу медленных инфекций человека и животных, объединяемую под общим названием "подострые трансмиссивные губкообразные энцефалопатии"; 2) способствовало установлению природы прионов, как особых клеточных белков, синтез которых детерминируется при экспрессии определенного гена в клетках не только зараженного, но и интактного организма; 3) внесло принципиально новые представления об этиологии инфекционных заболеваний, повлекло за собой коренное расширение взглядов на инфекционные процессы, как на причину широкого спектра патологических процессов. Не удивительно, что за это открытие в 1997 г автору была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

Вместе с тем, характеризуя значение этого открытия, нельзя не отметить, что оно имело и важное общемедицинское и общебиологическое значение.

Общемедицинское значение открытия состояло в том, что оно помогло приблизиться к пониманию биологических механизмов формирования других деменций, в том числе, широко распространенной во всем мире болезни Альцгеймера, при которой в головном мозге обнаруживаются тяжистые структуры, поразительно похожие на белковые тяжи, характерные для прионных болезней.

Общебиологическое значение открытия прионов выразилось в том, что оно оказалось косвенно связанным с процессом старения.

Мысль о такой связи появилась после того, как в начале 80-х гг выяснилось, что патоморфологические изменения ЦНС при практически всех подострых губчатых энцефалопатиях прионной этиологии, которые характеризуются гибелью нейронов, разрастанием глиальной ткани мозга и формированием амилоидных бляшек в ЦНС, имеют поразительное сходство с патогистологическими изменениями в организме стареющих животных и людей.

Более того, в мозге людей с болезнью Альцгеймера и даже внешне здоровых пожилых людей были выявлены изменения, сходные с таковыми при БКЯ и куру. Такое сходство привело к постановке вопроса о том, не является ли процесс старения организма медленной прионной инфекцией.

На возможность существования такой связи косвенно указывало и открытие бессимптомной формы скрепи у мышей, при которой не только обнаруживаются типичные изменения (вакуолизация нейронов и глиоз), но и может быть реизолиро-

ван возбудитель, который при втором пассаже на мышцах вызывал у них развитие типичного скрепи, но с более коротким инкубационным периодом.

И наконец, к этому надо добавить то, что один из характерных признаков поражения ЦНС при медленных прионных инфекциях является формирование в мозговой ткани амилоидных бляшек, которые являются и признаком старения. Изучение процесса их образования в мозге в процессе старения и при медленных прионных инфекциях показало, что "старческие" бляшки и бляшки при медленных инфекциях имеют общий патогенез, а их морфологические отличия обусловлены разной последовательностью отложения амилоида во времени.

Учитывая, что гены, детерминирующие синтез прионов, выявлены не только у больных животных и людей, но и у интактных животных и здоровых людей, можно предположить, что старение может быть связано с активацией экспрессии этих генов.

Завершив краткую характеристику медленных инфекций, вызываемых прионами, необходимо особо отметить, что существует и другая группа медленных инфекций, вызываемых вирусами, ранее известными как возбудители других заболеваний, т.е. вызываемые каноническими (по терминологии К.Гайдушека) вирусами, способными длительно персистировать в организме и преимущественно в его ЦНС.

Очевидно, что к таковым должен быть отнесен и описанный выше вирус висна/меди, патогенный лишь для овец и коз.

Способность "канонических" вирусов в определенных условиях вызывать медленные инфекции у человека была установлена в конце 60-х гг XX в.: в 1969 г. Ф.Пэйн и его коллеги доказали, что описанный еще в 30-е гг "подострый склерозирующий панэнцефалит" вызывается вирусом кори, годами персистирующим в нейронах головного мозга - оказалось, что медленная инфекция вызвана вирусом, многие годы считавшимся возбудителем острого инфекционного заболевания.

В 1974 г. выяснилось, что в определенных ситуациях персистенция вируса краснухи может привести к развитию прогрессирующего краснушного панэнцефалита - типичной медленной инфекции.

К этому времени сложилось представление о том, что к медленным вирусным инфекциям должны быть отнесены ранее хорошо известные заболевания, как клещевой энцефалит, лимфоцитарный хориоменингит, бешенство и даже

ВИЧ-инфекция, одним из важных проявлений которой является прогрессирующая дегенерация нейронов ЦНС.

В тот период предполагалось, что к развитию медленных инфекций проводит персистенция вирусов в нейронах и нейроглиоцитах, что и ведет к прогрессирующей дистрофии и последующей гибели этих клеток. Соответственно, к их числу стали относить многие болезни ЦНС, в том числе, подострые энцефалиты, вызванные вирусом простого герпеса, аденовирусами типов 7 и 32 и вирусом цитомегалии, прогрессирующий бульбарный паралич, вызванный вирусом клещевого энцефалита и его аналогами, и др.

В дальнейшем сложилось представление о том, что вирусы, вызывающие острые инфекции, в определенных условиях и при изменении режимов репродукции могут вызывать и медленные инфекции. На это указывали данные о том, что способность вызывать в особых ситуациях развитие медленной формы инфекционного процесса была обнаружена у все большего числа вирусов, известных ранее лишь как возбудители острых вирусных заболеваний.

Это привело к тому, что границы классической концепции о медленных инфекциях еще более расширилась и в числе медленных инфекций оказались хронические гепатиты В и С и даже инфекции, вызванные онкогенными вирусами - ретровирусный Т-клеточный лейкоз и папилломавирусная инфекция.

Более того, исследователи, считающие, что способность многих характеризующихся длительной персистенцией вирусов вызывать медленные инфекции, является косвенным свидетельством о возможной этиопатогенетической причастности таких вирусов не только к таким заболеваниям ЦНС, как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, но и атеросклероза и аутоиммунных заболеваний.

Завершая данный очерк, посвященный медленным инфекциям, надо подчеркнуть, что за минувшие 60 лет, на протяжении которых эти инфекции всесторонне изучались, накоплен обширный фактический материал и создана стройная теоретическая база, которая позволяет не только определить их место в инфекционной патологии человека и животных, но и разработать и внедрить в жизнь практические меры по предупреждению распространения среди людей тех медленных инфекций, которые могут представлять собой серьезную опасность для мирового сообщества.

## ПОЗДРАВЛЕНИЕ



14 мая 2014 г. исполнилось 60 лет Мураду Кияс оглы Мамедову, главному редактору нашего журнала вице-президенту Международной Экоэнергетической Академии (МЭА), академику Российской Академии естественных наук (РАЕН) и Заслуженному врачу Азербайджана.

М.К.Мамедов в 1976 г с отличием закончил лечебный факультет медицинского института в г.Баку и начал работу как специалист по особо опасным инфекциям в Хачма-ском отделении Азербайджанской противочумной станции им.С.Имамалиева.

В 1977-1978 гг он прошел курс подготовки для работы за рубежом по линии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и до 1992 г находился в кадровом резерве Минздрава СССР. В период 1979-1984 гг находился в г.Москве и был аспирантом в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Здесь он прошел профессиональную подготовку, защитил кандидатскую диссертацию по специальности "вирусология", а также лично участвовал в работе двух эпидемиологических экспедиций, выезжавших за рубеж.

С октября 1985 г он работает в Национальном центре онкологии (НЦО) - до 1988 г руководил лабораторией экспериментальной терапии, затем одноименным отделом, а с апреля 1990 г - является заместителем Генерального директора по научной работе (в 1993-1994 гг был начальником отдела и членом коллегии Высшей аттестационной комиссии при Президенте Азербайджанской Республики).

В 1987 г приказом Минздрава СССР был назначен ответственным за проведение в Азербайджане исследований по диагностике СПИД и с 1987 г до 1992 гг был экспертом ВОЗ по проблеме СПИД. В 1991 г во Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР он защитил докторскую диссертацию по специальностям "онкология" и "вирусология".

В 1997-2005 гг был председателем Фармакологического комитета, а с 1999 г является заместителем председателя Ученого медицинского совета Минздрава Азербайджана. В 2001 г он возглавил отделение биомедицины МЭА. В 2001 г руководил группой медицинских экспертов в составе Государственной азербайджанско-российской комиссии по оценке влияния деятельности Габалинской РЭС на здоровье населения страны.

Он постоянно вел научную работу, которая была связана с изучением особенностей распространения в Азербайджане ряда вирусных инфекций (вирусные гепатиты А, В, С, D, G и TTV, герпетические инфекции, ретровирусные инфекции) и их патогенеза, а также с исследованием влияния этих инфекций на иммунологическую реактивность, развитие опухолевого процесса и течение онкологических заболеваний.

Сегодня он профессор вирусологии и профессор иммунологии, известный специалист в области теоретической и клинической вирусологии. С 1997 г по 2004 г он был членом Экспертного совета по медицине ВАК при Президенте Азербайджанской Республики. С 2010 г он экс-

перт Всемирной ассоциации медицинских вирусологов.

*М.К.Мамедов автор ряда патентов, 30 книг, учебных пособий и монографий, изданных в Азербайджане и СНГ, а также более 750 научных работ, изданных в нашей стране и за рубежом. Под его руководством выполнены 4 докторские и 22 кандидатские диссертации. Его научные исследования получили высокую международную оценку - в разные годы он был удостоен Премии Куссмауля (в Германии), Премии фонда вирусологии Бейеринка (в Голландии) и присуждаемой от имени ЮНЕСКО медали "За развитие науки".*

*В то же время, он всегда оставался врачом. Почти 15 лет его врачебной работы были связаны с гемобластозами - с 1991 г до 2004 г он руководил отделением онкогематологии НЦО. Но наиболее важными для него были и остаются вирусные гепатиты - с 1999 г по 2011 г он был консультантом отделения гастроэнтерологии Центральной больницы нефтяников в г.Баку, а с 2006 г он консультант отдела клинической вирусологии Мемориальной клиники Н.Туси.*

*Вместе с тем, много сил он отдает вопросам, связанным с повышением качества подготовки врачей и читает им лекции в качестве профессора Азербайджанского института усовершенствования врачей им. А.Алиева. На протяжении многих лет большое значение он придает вопросу обеспечения врачей обзорной информацией и активно принимает участие в его решении - он автор десятков опубликованных в разных журналах научных обзоров о перспективных направлениях развития медицинской науки, ее новейших достижениях и их связи с важнейшими открытиями, сделанными в прошлом.*

*Два десятилетия он посвятил изданию медицинской периодики - 1994-1999 гг он был заместителем главного редактора Eastern Medical Journal, с 1995 г он является заместителем главного редактора "Азербайджанского журнала онкологии и гематологии", с 1999 г - он главный редактор Vita Medical Journal, который с 2003 г издается под названием "Биомедицина". С 2006 г он возглавил редакционную коллегию журнала "Современные достижения азербайджанской медицины". Кроме того, он является членом редколлегий журналов, издаваемых в России (Медицинская вирусология, В мире вирусных гепатитов) и Казахстане (Фармация).*

*Редакционная коллегия нашего журнала поздравляет М.К.Мамедова с Юбилеем и желает ему здоровья и дальнейших успехов в работе.*

*Редакционная коллегия журнала "Биомедицина"*

---