

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 4, 2013 г.

Обзоры

Г.М.Бекирзаде, М.К.Мамедов, Н.Р.Рзаева
О современных подходах к оценке морфофункционального состояния печени у больных хроническими вирусными гепатитами.....3

Н.Ю.Мамедова
Сахарный диабет и физические факторы.....9

Л.А.Оруджева
Функциональная активность тромбоцитов и ее роль в развитии состояния гиперкоагуляции у больных талассемией.....12

Оригинальные статьи

А.А.Азимова, М.К.Мамедов, Р.К.Таги-заде
Особенности распределения иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток и их HLA-лигандов в азербайджанской популяции.....16

Д.Н.Гаджиев, Ф.Р.Сафаралиев, Е.Е.Бабаев
Коррекция стоматологического татуса на фоне физического и психоэмоционального стресса.....21

Краткие сообщения

С.М.Ибрагимов
К биологическим свойствам *Bacillus anthracis* - к изучению его адсорбционных возможностей.....26

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 4, 2013

Reviews

G.Bekirzade, M.Mamedov, N.Rzayeva
About modern approaches to estimation of the liver's morphofunctional condition at chronic viral hepatitis patients.....3

N.Mamedova
Diabetes mellitus and physical factors.....9

L.Orudjeva
Functional activity of thrombocytes and its role in development of hypercoagulation condition at thalassemia patients.....12

Original articles

A.Azimova, M.Mamedov, R.Tagi-zadeh
Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors and their HLA ligand in the Azerbaijan population.....16

D.Haciyev, F.Safaraliev, E.Babaev
Correction of dental status on the background of physical and emotional stress.....21

Brief communications

S.Ibrahimova
The biological properties of *Bacillus anthracis* - study its adsorption capacity.....26

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

О современных подходах к оценке морфофункционального состояния печени у больных хроническими вирусными гепатитами

Г.М.Бекирзаде, М.К.Мамедов, Н.Р.Рзаева

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

В соответствии с последней редакцией Международной классификации болезней (МКБ) хронический гепатит (ХГ) рассматривается как полиэтиологическое воспалительное заболевание печени, продолжающееся без улучшения клинико-лабораторных и морфологических изменений в течение не менее 6 месяцев, характеризующееся гистио- и лимфоплазмноклеточной инфильтрацией портальных трактов, гиперплазией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, перипортальным или портосептальным фиброзом в сочетании с дистрофией печеночных клеток при сохранении дольковой структуры печени [1].

При этом за категорию "хронический вирусный гепатит" (ХВГ) принимается обусловленный гепатотропными вирусами и, прежде всего, В и С, синдром, соответствующий приведенной выше дефиниции ХГ и характеризующийся постоянными и неустойчивыми болевыми сигналами печени с гистологическими признаками воспаления и гепатоцеллюлярным некрозом [2].

Хорошо известно, что клиническая картина ХВГ на протяжении длительного времени носит неспецифический и неопределенный характер (и вероятно, связана с повышением продукции провоспалительных цитокинов), а обнаруживаемые косвенные и прямые симптомы патологии печени часто не выявляются до тех пор, пока не сформируется цирроз печени (ЦП) [3]. Хотя у небольшой части пациентов возможно появление различных "внепеченочных проявлений", они редко сразу наводят на мысль о возможном наличии у них ХВГ [4, 5].

Потому довольно часто ХВГ идентифицируется случайно (при обследовании больного по поводу других болезней) и нередко в далеко зашедшей стадии развития данного заболевания и, в том числе, у пациентов с декомпенсированной дисфункцией печени [2].

Между тем, даже на современном этапе развития клинической гепатологии и при наличии высокоэффективных противовирусных препаратов возможности проведения эффективной терапии больных ХВГ заметно сокращаются по мере увеличения степени запущенности патологического процесса в печени [6]. Из этого прямо следует, что осуществляя раннее выявление изменений в печени, можно повысить действенность лечения ХВГ.

Учитывая клиническую важность объективности оценки морфофункционального состояния печени у больных ХВГ, в данном сообщении мы привели сведения, позволяющие сопоставить диагностические возможности тех подходов к оценке состояния печени, которые в настоящее время применяются в клинической практике.

Известно, что активность течения ХВГ может быть клинически охарактеризована по числу (и частоте) обострений, а его стадия - по выраженности симптоматики в периоды этих обострений. Однако, ясно, что хотя основу подхода к такой оценке составляют лишь профессионализм врача, полученные с его помощью сведения будут носить в немалой степени субъективный характер [3, 4].

Активность и стадию ХВГ можно оценить и с помощью адекватных лабораторных и, главным образом, биохимических и энзимологических методов исследования периферической крови - по выраженности отклонений от нормы показателей, отражающих интенсивность цитолиза гепатоцитов и воспаления в печеночной паренхиме [7].

В частности, у абсолютного большинства больных ХВГ в сыворотке крови отмечается умеренное (чаще всего минимальное, реже - доходящее до 2-4 верхних границ норм и очень редко - более, чем десятикратное) повышение актив-

ности аланин- и аспарат-аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ). При этом соотношение активностей АсАТ и АлАТ обычно не превышает 1; лишь у пациентов с развившимся ЦП величина этого соотношения может увеличиваться. Активности таких ферментов сыворотки, как гамма-глутамилтранспептидаза и щелочная фосфатаза могут оставаться нормальными или же незначительно повышенными.

Кроме того, нельзя не отметить, что у части больных ХВГ выявляется лишь незначительно выраженная гипербилирубинемия (до 30 мМ/л). В то же время, у 20-30% больных ХВГ все перечисленные биохимические показатели крови могут оставаться стабильно (при регулярном мониторинге с интервалами в 6 месяцев) нормальными [6].

Подобная бессимптомность течения ХВГ, по всей вероятности, обусловлена большими резервными возможностями печени, в силу которых повреждение даже большого количества гепатоцитов и стромальных клеток печени может не сопровождаться клиническими и биохимическими изменениями в крови - в итоге симптомы и признаки дисфункции печени появляются лишь после того, как суммарное число поврежденных клеток достигнет некой "критической" величины.

Из изложенного выше прямо вытекает вывод о том, что судить о морфофункциональном состоянии печени, основываясь только на результатах клинико-лабораторного обследования пациента, можно лишь ориентировочно и, причем, с определенными оговорками.

Получить весьма ценные с клинической точки зрения сведения о морфологическом состоянии печени можно с помощью ряда инструментальных методов, ныне широко используемых в клинической медицине вообще. Таковыми являются ультразвуковое (в том числе, доплерографическое) исследование печени, компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография печени [6].

Но, будучи неинвазивными, названные выше методы не позволяют получить данные, способные дать определенный ответ на вопросы о действительном характере структурно-морфологических изменений в печени, активности и стадии патологического процесса при хронических заболеваниях печени.

Очевидно, что в достаточной степени объективные ответы на эти вопросы могут быть получены лишь на основе результатов тщательного морфологического (гистологического) исследо-

вания ткани печени. Только в ходе такого исследования возможно, с одной стороны, выявить факт сохранения или нарушения долькового строения, свойственного ткани нормальной печени, а с другой стороны, оценить и охарактеризовать весь комплекс структурно-метаболических изменений архитектоники печеночной перанхимы и, в частности, выраженность в ней инфильтративных, некротических и фиброзно-реактивных процессов и соотношение между интенсивностями этих процессов в печени [8, 9].

Однако подобное обстоятельное морфологическое (гистологическое, а при необходимости и гистохимическое) исследование печени возможно лишь при аутопсии. Единственную альтернативную возможность осуществить такое исследование печени у живого пациента дает только прижизненная биопсия печени - которая, будучи инвазивным методом морфологического исследования, позволяет получить образцы ткани печени, пригодные для микроскопического исследования [10].

Такая биопсия, в принципе осуществимая путем вскрытия брюшной полости и обнажения печени для эсквизии кусочка ее ткани ("ножевая" биопсия), проще и безопасней может быть проведена путем пункции печени и активной аспирации в просвет иглы "столбика" печеночной ткани (пункционная биопсия). Заметим, что после внедрения в практику в 1957 г разработанной Г.Менгини иглы, специально предназначенной для пункций внутренних органов и позволяющей минимизировать частоту осложнений этой манипуляции, прижизненное морфологическое исследование ткани печени у больных диффузными заболеваниями этого органа получило широкое распространение в клинической практике [11].

В настоящее время, прижизненная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата единодушно считается наиболее объективным и информативным методом в диагностике диффузных заболеваний печени и, в первую очередь, ХВГ. Результаты такого исследования, нередко дающие врачу больше информации о состоянии печени, чем упоминавшиеся выше методы, позволяют не только подтвердить и уточнить, но, порой, и изменить диагноз болезни. Более того, с его помощью возможны не только ранняя диагностика ХВГ, но и самый объективный контроль результатов их лечения.

В то же время, получаемый при пункционной биопсии "столбик" ткани печени недостаточно велик для проведения полноценного гистологического исследования, включающего примене-

ние особых методов обработки и ряда специальных красителей, которое проводится при исследовании достаточно крупных парафиновых блоков аутопсийного материала [12].

Поэтому для характеристики морфологического состояния печени по результатам исследования пункционных биоптатов приходится использовать ограниченное число гистологических критериев, на основе которых возможно объективно оценить как активность гистологически идентифицируемого в печени патологического процесса и выраженность морфологических изменений в печени, отражающих глубину ее поражения, так и степень запущенности ХВГ, т.е. по сути стадию развития ХВГ. Однако даже при таком подходе возникали разночтения в интерпретации и трактовке выявленной гистологической картины, затруднявшие унификацию результатов, полученных разными исследователями [13].

Для предотвращения возможного разброса суждений разных морфологов при исследовании биоптатов печени и унификации выносимых по его результатам заключений Р.Ноделл и соавторы еще в 1981 г разработали систему объективных критериев, позволяющую полуколичественно оценить характер и степень морфологических изменений в печени. В качестве основного и единого (по сути, интегративного) морфологического критерия в этой системе использовалась характеристика выявленного в паренхиме печени фиброза, а именно его выраженность и степень распространенности [14].

Выбор именно этого критерия логично предопределялся клинико-диагностическим значением фиброза не только, как одной из наиболее универсальных стереотипных реакций печени, развиваемых ею в ответ на повреждение, но и как прямого следствия и конечного результата любого протекающего в печени при ХВГ патологического процесса. Кроме того, хорошо известно, что развитие фиброза отражает прогрессирующее замещение физиологически активной паренхимы этого органа не функционирующей фиброзной соединительной тканью, нарастание массы которой в паренхиме печени затрудняет капиллярное кровообращение печени и препятствует выполнению ею практически всех своих функций [12, 15].

При этом степень распространения фиброза в печеночной ткани определяется по морфометрической величине соотношения площадей, занимаемых зонами фиброза и нормальной ткани печени, сформированной функционально полно-

ценными гепатоцитами и физиологически активными стромальными клетками.

Данный подход детально описан в ряде монографий и методических рекомендаций и состоит в выделении 4 стадий фиброза, знаменующих прогрессирующие изменения паренхимы печени на пути к ЦП. Каждая из этих стадий обозначается символами F1, F2, F3 и F4 (символ F0 означает отсутствие у пациента признаков фиброза).

Стадия F1 соответствует ситуации, когда лобулярная архитектура паренхимы сохранена, но в последней могут выявляться признаки портального фиброза и соединительнотканые перегородки, исходящие из портального тракта. Иначе говоря, эта стадия соответствует перипортальному и перисинусоидальному фиброзу.

При прогрессировании заболевания фиброз распространяется до соседних портальных трактов и центральных вен, образуя портопортальные (стадия F2) и портоцентральные мосты и мостовидные некрозы (стадия F3).

Если же отмечается нарушение лобулярной структуры паренхимы с образованием более мелких "ложных долек" и выявляется портовенулярный фиброз, являющийся прямым признаком формирования ЦП, то выносится заключение о наличии у пациента процесса в стадии F4.

Разумеется, что применение данного подхода не исключало возможных ошибок в интерпретации, тем более, что выраженность фиброза не всегда коррелирует со степенью дисфункции печени и клинической картиной болезни. Тем не менее, упомянутая система Knodell et al. (1981) оказалась весьма удобной и к середине 90-х гг XX была развита другими исследователями применительно, в основном, к ХВГ и ныне широко применяется в клинике [16, 17].

Во многом благодаря внедрению этой системы оценки сегодня пункционная биопсия печени по праву считается своеобразным "золотым стандартом" в оценке состояния ткани печени. Вместе с тем, этот метод не лишен недостатков.

Так, проведение биопсии печени неизбежно сопряжено с определенным, хотя и весьма низким риском развития осложнений. Кроме того, существует ряд заболеваний и патологических состояний, наличие которых у пациента, нуждающегося в биопсии печени, выступает как противопоказание к проведению этой манипуляции [18].

И, наконец, биоптаты паренхимы, полученные при пункции неизбежно фрагментарны. Это обусловлено тем, что зачастую фиброз поражает печень неоднородно, а его участки мозаично

"разбросаны" в толще нормальной паренхимы. Это обстоятельство не позволяет утверждать, что исследование биоптатов печени гарантирует получение полного представления о состоянии всего органа, поскольку биопсия обеспечивает получение упоминавшегося "столбика" ткани только из одного участка паренхимы. Поэтому если биоптаты печени получены даже под прямым контролем ультразвукового исследования, нет гарантии того, что они извлечены из патологически измененной, а не оставшейся нормальной части печени.

Этих недостатков лишен неинвазивный метод, получивший название "транзиентная фиброэластометрия" или короче "эластография" печени и составляющий своеобразную альтернативу пункционной биопсии этого органа [6, 19].

Принцип эластографии основан на прямой взаимосвязи механической эластичности ткани печени и степени распространенности в ней фиброза: чем ниже эластичность, то есть плотнее ткань печени, тем более выражен фиброз. Более десятка лет назад был создан специальный ультразвуковой прибор - FibroScan. С помощью устанавливаемого в межреберных промежутках над областью печени датчика этот прибор позволяет лишь за 5-15 минут исследования измерить среднюю механическую плотность ткани печени и выразить ее в стандартных единицах давления (в килоПаскалях).

Далее, с помощью предложенной разработчиками прибора логарифмической шкалы определяется соответствие установленной средней величины эластичности ткани печени той или иной стадии фиброза, выраженной по системе Metavir. Так, плотность до 5,8 кПа соответствует стадии F0; от 5,9 до 7,2 - стадии F1; от 7,3 до 9,5 - стадии F2; от 9,6 до 12,5 - стадии F3 и от 12,5 и выше - стадии F4, т.е. сформировавшемуся ЦП.

В отличие от биопсии, эластометрия может проводиться столько раз, сколько потребуется для уточнения диагноза. Хотя, строго говоря, эластометрия не может заменить биопсию печени, в руках опытного специалиста по диагностическим возможностям и информативности получаемых данных эластометрия мало в чем уступает биопсии - она позволяет провести анализ структуры всей печени и оценить ее основные морфологические показатели. При динамическом применении она дает возможность оценить не только течение хронических заболеваний печени и ХВГ, но и эффективность проводимого лечения.

Применение этого метода имеет лишь несколько ограничений - узкие межреберные промежутки у пациента, наличие у него избыточно развитой подкожной жировой клетчатки (обычно у пациентов с ожирением при индексе массы тела 28 кг/кв.м и более) или наличие у него асцита - присутствие жидкости в брюшной полости может исказить результаты исследования. И, наконец, применение этого метода ограничивают у беременных, поскольку влияние процедуры на беременность пока не исследовано.

Необходимо в отдельности упомянуть и о существующих ныне непрямых (лабораторных) методах косвенной оценки морфофункционального состояния печени, основанных на специальной математической обработке результатов определения некоторых биохимических показателей сыворотки крови, косвенно отражающих активность воспалительного и интенсивность фибрино-репаративного процессов в печени. Поскольку метод требовал лишь забора венозной крови пациента, он считался малоинвазивным.

Первый из таких методов, получивший условное название "фибротест", был основан на корреляции степени фиброза с условной величиной, которая с помощью определенных формул математически вычислялась на основе результатов определения некоторых биохимических показателей крови - последние при этом рассматривались как биохимические маркеры фиброза [20]. Полученные результаты указывались на особой шкале, позволяющей выразить степень фиброза в печени в стандартных стадиях развития фиброза - от F0 до F4.

В дальнейшем с этой же целью было предложено около 40 разных индексов определения фиброза на основе определения различных биохимических параметров сыворотки крови в разных комбинациях (например, соотношение АсАТ/АлАТ, индекс отношения возраста к количеству тромбоцитов, коллаген, гиалуриновая кислота и т.д.).

Наибольшее распространение в настоящее время получили разработанные несколько лет назад диагностические методы, названные Fibro/ActiTest и Fibromax. Эти методы основаны на сочетанном применении нескольких неинвазивных тестов, результаты которых косвенно отражают активность не только фиброза, но и тех сопутствующих процессов в печени, которые в комплексе и приводят к развитию ЦП. Ниже мы отметим эти процессы и назовем те тесты, с помощью которых эти процессы выявляются и оцениваются.

В частности, метод Fibro/ActiTest включает определение двух показателей - FibroTest и ActiTest. Первый из них оценивает наличие и степень фиброза, выражаемого в стадиях от F0 до F4. Второй - ActiTest оценивает активность воспалительно-некротического процесса в ткани печени и выражает ее в стадиях от A0 до A4.

Метод Fibromax помимо двух указанных выше тестов (FibroTest и ActiTest) включает еще 3 аналогичных теста: 1) SteatoTest для оценки интенсивности развития стеатоза печени, выражаемого в стадиях от S0 до S4; 2) AshTest для выявления наличия и выраженности алкогольного варианта стеатогепатита (у лиц, злоупотребляющих алкоголем), выражаемого в стадиях от N0 до N4 и 3) NashTest, оценивающий (у пациентов с избыточной массой тела, резистентностью к инсулину, гиперлипидемией, пациентов, больных сахарным диабетом и др.) наличие и степень выраженности неалкогольного варианта стеатогепатита, выражаемого в шкале от N0 до N4.

Разработчики этих косвенных методов представляют данные о том, что комплекс этих методов способен стать реальной альтернативой биопсии печени, в первую очередь, у больных ХВГ и ЦП (особенно при наличии к ней противопоказаний) и эластрографии печени у пациентов с ожирением, асцитом и беременностью.

Косвенные методы имеют свои достоинства и позволяют с достаточно высокой точностью выявить ранние стадии фиброза, когда имеются лишь незначительные функциональные нарушения в работе печени и когда еще нет заметных морфологических изменений.

Более того, высказывается предположение о том, что эти тесты и, в первую очередь, Fibromax, состоящий из 5 тестов, возможно смогут обеспечить получение данных, на основе которых можно будет еще более точно, чем по результату биопсии, судить о наличии и степени таких процессов в печени как некротизирующее воспаление, фиброз, стеатоз, алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты. Из этого предположения следует, что "Фибромакс" может стать стандартом диагностики диффузных болезней печени.

В то же время, эти тесты уступают эластрографии по неинвазивности (поскольку их использование основано на заборе крови из вены) и по скорости получения результатов (для окончательных выводов требуется около 2-3 дней). Они требуют специальной подготовки пациента к исследованию и, в частности, отмены приема любых лекарств и алкоголя за несколько дней до взятия крови.

И наконец, результаты косвенных методов оценки не могут считаться достоверными при хронических воспалительных заболеваниях соединительной ткани (ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия и др.), наследственных гипербилирубинемиях по типу синдрома Жильбера или Ротора и др., и в период приема любых лекарственных препаратов. Кроме того, объективность выводов, сделанных на основе этих методов повышается при динамическом (с интервалом в 3-6 месяцев) исследовании у одного и того же пациента.

Из изложенного прямо следует, что кратко охарактеризованные выше прямые и непрямые методы исследования позволяют получать данные, так или иначе отражающее морфофункциональное состояние печени, причем, каждый из этих методов имеет свои не только достоинства, но и недостатки.

В силу этого, надо признать, что в оптимальном варианте пациент должен быть исследован с помощью как пункционной биопсии и эластографии, так и лабораторных тестов. Такой подход обусловлен тем, что ни эластометрия печени, ни, тем более, лабораторные методы оценки не могут составить полноценной альтернативы пункционной биопсии и последующего гистологического исследования печеночной ткани, всеми признаваемого в качестве "эталонного" метода исследования.

В то же время, данные, получаемые с помощью эластометрии и косвенных методов исследования могут дополнять друг друга, ощути-мо повышая диагностическую ценность друг друга. Используя все три подхода, врач сможет наиболее объективно оценить морфологические изменения структуры печени, стадии воспалительных изменений и фиброза, а также наличие и интенсивность в ней побочных патологических процессов, влияющих на течение основного заболевания. На этой информационной основе он сможет более обоснованно не только принимать решение о необходимости проведения терапии, но и отдать предпочтение тому или иному терапевтическому воздействию и, в том числе, противовирусной терапии ХВГ.

В ситуации же, когда выполнить пациенту биопсию печени не представляется возможным, врачу приходится довольствоваться существующими возможностями оценки состояния печени, используя однако все доступные методы. Не заменяя биопсии печени, такой подход способен "вооружить" врача данными, позволяющими ему достаточно обоснованно строить стратегию и тактику ведения и лечения конкретного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней. 10-е издание;
2. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Под ред. А.Г.Рахмановой. СПб.: СпецЛит, 2006, 413с.;
3. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. Eds. J.Dooley, A.Lok, A.Burroughs, E.Heathcote. 12th edition. N.Y.: Wiley-Blackwell, 2011, 771 p.;
4. Schiff's Diseases of the Liver. Eds. E.Shiff, W.Maddrey, M.Sorrell. 11th edition, Wiley-Blackwell, 2012, 1250 p.
5. Мухин Н.А., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М. и др. Внепеченочные проявления заболеваний печени. // Клиническая гепатология, 2008, N.4, с.34-39;
6. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Гордейчук И.В. Диагностика хронического вирусного гепатита. // В мире вирусных гепатитов, 2013, N.1, с.18-5.
7. Бекирзаде Г.М., Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. Характеристика и клиничко-патогенетическое значение энзимологических показателей, используемых в лабораторной диагностике заболеваний печени. // Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2012, N.2, с.17-28;
8. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусном хроническом гепатите В и С. // Архив патологии, 1996. N.4, с.61-64;
9. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю. Проблемы морфологической диагностики хронического гепатита С. // Медицинская вирусология, 2013, N.2, с.54-73;
10. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Якимчук Г.Н. и др. Прижизненное морфологическое исследование печени. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология, 2007, N.2, с.40-44;
11. Kuntz E., Kuntz H-D. Hepatology. Principles and Practice. - Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006. - p. 825.
12. MacSween's Pathology of the liver. Eds. A.Burt, B.Portmann, L.Ferrell. 5-th edition. Elsevier, 2007, p.973;
13. Scheuer P., Standish R., Dhillon A. Scoring of chronic hepatitis // Clin. Liver. Dis., 2002, v.6, p.335-347.
14. Knodell R., Ishak K., Black W. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity

in asymptomatic chronic active hepatitis. // Hepatology, 1981, v.1, p. 431-435;

15. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C The METAVIR Cooperative Study Group. // Hepatology, 1996, v.24, p.289-293;
16. Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. // Hepatology, 1994, v.19, p.1513-1520;
17. Ishak K., Baptista A., Bianchi L. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. // Hepatology, 1995, v.22, p. 696-699;
18. Czaja A., Carpenter H. Optimizing diagnosis from the medical liver biopsy. // Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2007, v.5, p.898-907;
19. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени. // Архив внутренней медицины, 2012, N.3, с.48-57;
20. Hourigan L., Macdonald G., Purdie D. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. // Hepatology, 1999, v.29, p.1215-1219

SUMMARY

About modern approaches to estimation of the liver's morphofunctional condition at chronic viral hepatitis patients

G.Bekirzade, M.Mamedov, N.Rzayeva

A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku

In the review the authors briefly characterise all approaches to determination of morphological and functional condition of the liver at chronic viral hepatitis patients - punch biopsy of the liver, elastometry of the liver and indirect methods united under common name Fibrotest.

Поступила 07.10.2013

Сахарный диабет и физические факторы

Н.Ю.Мамедова

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку

Общие сведения о сахарном диабете. Сахарный диабет (лат. - Diabetes mellitus) - группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие абсолютной и относительной (нарушения взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина, в результате чего развивается гипергликемия - стойкое увеличение содержания глюкозы в крови. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого.

Сахарный диабет (СД) остается одной из медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира, что объясняется его высокой распространенностью и развитием серьезных осложнений, которые могут привести к летальному исходу. Распространенность СД в промышленно развитых странах составляет 5-6% и имеет тенденцию к увеличению. В 1995 г в мире СД страдали около 100 млн человек, а в 1999 г таких больных насчитывалось уже более 120 млн человек. По прогнозам экспертов к 2025 году число больных СД может составить 250,3 млн человек. Согласно заключению экспертов ВОЗ СД занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Абсолютная недостаточность инсулина возникает в результате повреждения клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Относительная недостаточность инсулина обусловлена уменьшением числа рецепторов к нему и нарушением обмена глюкозы в результате недостаточности внутриклеточных ферментов и развивается на фоне нарушенной секреции гормона. В зависимости от особенностей возникновения и развития процесса выделяют 2 типа сахарного диабета: 1-й тип - инсулинзависимый и 2-й тип - инсулиннезависимый. Основными клиническими синдромами СД являются: гипергликемический, метаболических нарушений и астенический. Тяжелыми осложнениями СД являются диабетическиполиневропатии, ангиопатии, ретинопатии.

Лечение больных СД - комплексное, направ-

ленное как на основное заболевание, так и на различные его осложнения, усугубляющие его течение. Наряду с основными методами лечения (диетотерапия, пероральные сахарпонижающие препараты, инсулинотерапия, другие патогенетические фармакологические средства) существенную (хотя и вспомогательную) роль в комплексной терапии играют и лечебные физические факторы.

Физические факторы в лечении сахарного диабета. Физические средства показаны при латентном диабете, легких и среднетяжелых формах течения явного диабета, а также при некоторых последствиях (ангиопатия, полиневропатия, гепатоз и др.) тяжелого диабета. Больным тяжелой формой СД с кетоацидозом физиотерапия противопоказана.

Физические факторы у больных СД применяются для усиления экскреторной функции поджелудочной железы (инсулиностимулирующие методы) с целью общего воздействия на организм для коррекции нейрогуморальной дисрегуляции деятельности эндокринной системы и купирования астеноневротического состояния (вегетокорректирующие и седативные методы), а также для борьбы с осложнениями и сопутствующими заболеваниями.

Физиотерапевтические методы для усиления экскреторной функции поджелудочной железы:

Гальванизация и лекарственный электрофорез на область проекции поджелудочной железы. Для лекарственного электрофореза целесообразно использовать ряд лекарственных средств:

- гепарин (уменьшает потребность в инсулине);
- никотиновую кислоту (при этом улучшается функция поджелудочной железы, нормализуется сосудистый тонус);
- препараты магния (он участвует в окислительном фосфорилировании углеводов, снижает артериальное давление, гиперхолестеринемия, особенно показан на область печени при диабетических гепатозах);
- салицилат натрия (при наличии иммунологических нарушений);
- препараты калия (он необходим для образо-

вания гликогена в печени и осуществления мышечного сокращения; при полиурии он усиленно выводится из организма, что вызывает судорожный синдром в икроножных мышцах);

- препараты меди (она способствует снижению содержания глюкозы в крови, улучшает углеводный обмен, снижает средней интенсивности гипергликемию, тормозит активность инсулиназы, способствует профилактике ангиопатий);

- препараты цинка ("включение цинка в инсулин пролонгирует физиологическое действие последнего и уменьшает гипергликемическое состояние).

Электрофорез указанных препаратов можно проводить поперечно на область поджелудочной железы, а также по общей методике Вермеля при легкой и средней степени тяжести СД. На курс лечения до 10-12 процедур.

Заслуживает внимания и так называемый внутритканевый электрофорез в области поджелудочной железы инсулина и сахаропонижающих препаратов. К сожалению, в научно-методическом аспекте этот вопрос пока разработан слабо.

Импульсная электротерапия на область проекции поджелудочной железы. Для местных воздействий используют синусоидальные модулированные токи (СМТ), которые вызывают гипогликемизирующий эффект и оказывают нормализующее действие на показатели липидного обмена, способствуют улучшению кровоснабжения и обменных процессов. При легкой и средней степени тяжести диабета амплипульстерапию проводят при следующих параметрах: переменный режим, III и IV роды работы, глубина модуляции 50-75%, частота 70 Гц, длительность посылок 2-3 с, по 4-5 мин при каждом роде работ. Курс лечения состоит из 12-15 процедур. При среднетяжелом и тяжелом компенсированном течении инсулинзависимой формы сахарного диабета параметры тока более щадящие: переменный режим, I и IV роды работы, глубина модуляций - 50-75%, частота - 100-70 Гц, длительность 2-3 с, по 2-3 мин каждого вида тока. Electroды располагаются поперечно по отношению к поджелудочной железе площадью 100 см².

СМТ могут быть использованы и для лекарственного электрофореза. Процедуры проводят ежедневно при следующих параметрах тока: II режим, IV род работы, 70 Гц, 75-100%, длительность 4-6 с, продолжительность 15 мин, курс лечения состоит из 10 процедур.

При интерференцтерапии электроды располагают паравертебрально на нижнегрудной и

верхнепоясничный отдел позвоночника взаимоперекрестно, воздействие проводят в течение 7 мин в автоматическом режиме частот 50-100 Гц, а затем 7 мин при частотах 120 Гц. На курс лечения назначают 10 процедур, в режиме 2 дня подряд, третий - перерыв.

Высокочастотная электротерапия на область проекции поджелудочной железы. Стимулирование поджелудочной железы как за счет непосредственного действия на секреторную активность поджелудочной железы, так и вследствие опосредованного влияния на ЦНС с вовлечением гипоталамо-гипофизарной системы достигается применением электромагнитного поля дециметрового диапазона (аппарат "Волна-2"). Воздействие на область проекции поджелудочной железы осуществляется со стороны брюшной стенки (20-30 Вт, 7-10 мин, ежедневно, 12-15 процедур). Дополнительно ДМВ-терапию можно провести еще на 2 поля (область голеней, сзади, мощность - 20-40 Вт, по 7-10 мин). При этом отмечается уменьшение болей, судорог в икроножных мышцах. Микроволны оказывают гипосенсибилизирующее действие, улучшают функцию печени и кишечника, нормализуют липидный обмен. ДМВ-терапия показана при легкой и среднетяжелой формах СД, осложненных ангиопатиями и полиневропатиями.

Патогенетически оправданно назначение электрического поля УВЧ поперечно на эпигастральную область и сегменты позвоночника на уровне Th_{VII}-Th_{IX} (по 10-12 мин, курс 8-10 процедур), индуктотермии или СМВ-терапии на надчревную область (слаботепловая доза, 10-12 мин, курс 8-10 процедур, через день). Все высокочастотные факторы улучшают внешне- и внутрисекреторную функцию поджелудочной железы. Их нежелательно применять на область поясницы, так как при этом отмечается стимуляция функции коры надпочечников. Оправданно их назначение при легкой и средней степени тяжести СД, больным с компенсированным диабетом.

Ультразвуковая терапия на область проекции поджелудочной железы. Достаточный гипогликемизирующий эффект дает и ультразвуковое воздействие (интенсивность 0,4 Вт/см², 5 мин, режим импульсный или непрерывный, курс лечения 10 процедур). В основе механизма действия ультразвука лежит стимулирование секреции инсулина.

Магнитотерапия на область проекции поджелудочной железы назначается больным среднетяжелой и тяжелой формами СД. Магнитное поле положительно влияет на обменные процессы и

периферическую гемодинамику. Используют синусоидальное непрерывное поле, магнитная индукция 20-25 мТл, 15-20 мин, на курс до 10-15 процедур.

Общие воздействия физическими факторами. Гораздо большее распространение при лечении СД получили общие воздействия физическими факторами, позволяющие улучшить общее состояние организма, предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений.

Транскраниальные методы. У больных пожилого возраста при ИБС, выраженных атеросклеротических изменениях, сопутствующей артериальной гипертензии, астеноневротических нарушениях с целью профилактики истощения инсультного аппарата применяют электросонотерапию при частоте 10 Гц по 20-40 мин. Курс лечения состоит из 10-20 процедур, которые оказывают выраженное антиангинальное, седативное и гипотензивное действие, усиливают оксигенацию крови, улучшают тканевое дыхание, корригирует углеводный и липидный обмен.

С целью воздействия на вегетативную нервную систему применяют транскраниальную электроанальгезию. Полобно-затылочной методике используют прямоугольные импульсы в двух режимах воздействия: низкочастотный режим (60-100 имп/с, длительность 3,5-4 мс) и высокочастотный (150-2000 имп/с, 0,15-0,5 мс, соотношение импульсного и постоянного тока 1:2). Продолжительность 15-20 мин, курс лечения до 7-12 процедур.

Транскраниальная электростимуляция. Воздействие производят положно-сосцевидной методике прямоугольным током частотой 77,5 Гц и длительностью импульса 0,15 мс. Величина тока подбирается индивидуально от 0,5 до 4 мА. Продолжительность процедуры до 30 мин. Курс лечения до 10 процедур, проводимых ежедневно или через день.

Трансцеребральная УВЧ-терапия проводится на аппаратах, работающих на частоте 27,12 МГц, в слаботепловой дозе по лобно-затылочной методике, ежедневно или через день. Курс лечения до 6-10 процедур.

Фототерапия, лазеротерапия. Больным СД показаны облучения ультрафиолетовыми (УФ) лучами. Их можно проводить в виде общих (по основной схеме) или местных воздействий. УФ-лучи стимулируют общий обмен, обмен кальция и фосфора, витаминов, снижают уровень сахара

в крови и гликогенообразующее действие. Они повышают барьерные свойства кожи и играют профилактическую роль при кожных инфекциях у больных диабетом.

Внутривенное лазерное облучение крови с длиной волны монохроматического излучения 0,63 мкм и мощностью на выходе световода 1-3 мВт. Длительность воздействия 20-30 мин. На курс лечения 10 процедур, проводимых ежедневно.

Кроме перечисленных методов физиотерапии имеется огромный арсенал физических факторов, методов, которые успешно применяются и являются неотъемлемой частью современного лечения сахарного диабета. К таким относятся: бальнеотерапия, теплотечение, массаж, лечебная физкультура, и санаторно-курортное лечение.

Физические факторы применяются как при лечении так и с целью профилактики диабета и его осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М., 2006.
2. Боголюбов В.М., ред. Медицинская реабилитация, т. 1-3. М.; 2007.
3. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения: Справочник. 3-е изд. СПб., 2006.
4. Боголюбов В.М., ред. Техника и методики физиотерапевтических процедур: Справочник. М.; 2008.
5. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. М.; 2008.
6. Ушаков А.А. Практическая физиотерапия. М.; 2009.
7. Боголюбов В.М., ред. Физиотерапия и курортология: Руководство. т. 2. М.; 2009.
8. Пономаренко Г.Н., ред. Частная физиотерапия. М.; 2005.
9. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: Руководство. Минск. 2010.

SUMMARY

Diabetes mellitus and physical factors

N.Mamedova

A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku

Modern physical factors are presented in article methods and techniques at diabetes treatment. The pathogenetic justification of physical factors application in treatment of this pathology are given. The presented material can be useful to therapists, endocrinologists, physiotherapists.

Поступила 19.10.2013

Функциональная активность тромбоцитов и ее роль в развитии состояния гиперкоагуляции у больных талассемией

Л.А.Оруджева

НИИ гематологи и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова, г.Баку

Талассемии объединяют группу генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, характеризующихся снижением или отсутствием синтеза одной из полипептидных цепей гемоглобина, обусловленных мутациями глобиновых генов. В зависимости от поражения той или иной цепи глобина возникают альфа- или бета талассемия. Талассемии в зависимости от степени тяжести клинического течения классифицируются на большую (major), промежуточную (intermediate) и малую (minor) формы [1]. При большой и промежуточной формах талассемии, кроме анемии, спленомегалии и избыточного накопления железа в организме, развивается хроническое состояние гиперкоагуляции, являющееся причиной тяжелых тромбоэмболических осложнений на самых ранних стадиях болезни [2].

По мнению авторов, на сегодняшний день тромбозэмболические осложнения являются одной из главных причин заболеваемости и смертности больных талассемией, особенно в тех странах, где эти наследственные болезни широко распространены [3]. Имеющиеся литературные данные указывают на возможность неодинакового вклада различных факторов в патогенез тромбозов при талассемии.

Данный обзор посвящен анализу клеточных и молекулярных механизмов нарушения функциональной активности тромбоцитов и их роли в развитии состояния гиперкоагуляции у больных талассемией.

Первые сообщения авторов о тромбоэмболических осложнениях у больных талассемией появились в 80-е годы XX века. В начале 1972г в Греции J.Logothetis и соавт. описали церебральную ишемию у 2 больных талассемией [4]. Проведенные в Италии многоплановые исследования выявили 16 больных с тромбоэмболией сосудов головного мозга среди 735 обследованных больных [5]. Тромбозы сосудов головного мозга были также обнаружены у больных с HbE/бета-талассемией [6]. Выявленные случаи характеризова-

лись отсутствием регулярных гемотрансфузий, и в ряде случаев церебральные ишемии клинически не проявлялись, обнаруживались только после магнитно-резонансной томографии.

Установлено, что венозные тромбозы у больных Талассемией характеризуются разной степенью выраженности и различной локализацией. Тромбозы чаще локализуются в венозной системе нижней полой вены, в особенности в глубоких венах нижних конечностей. Исследования, посвященные изучению частоты тромбоэмболических осложнений показали, что частота тромбозов у больных с промежуточной формой талассемии значительно больше, чем у больных большой талассемией и соответственно составляет 3,3 - 4,3% и 9,6 - 16,2% [7]. Также показано, что в группе больных с промежуточной талассемией, у которых была удалена селезенка частота тромбоэмболических осложнений в 7 раз больше, чем в группе больных без спленэктомии [8].

Исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с большой и промежуточной формами талассемий показали повышение агрегационной и адгезивной функции тромбоцитов. Проведенные в 1981 г, P.Winichagoon и др. исследования показали повышение активности тромбоцитов у 71% спленэктомированных и 35% неспленэктомированных больных с Hb E/бета-талассемией [9]. Впоследствии эти данные были подтверждены результатами многошлешенных международных исследований [10]. Авторы сделали заключение о том, что повышение агрегационной способности тромбоцитов является фактором, предрасполагающим развитию тромбозов.

Наличие хронического активного состояния тромбоцитов у больных талассемией было косвенно подтверждено путем изучения тромбоксана $A_2(TXA_2)$ и простациклина (PGI_2), являющихся регуляторами сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов. Авторы выявили десятикратное увеличение экскреции метаболитов 2,3-dinor-TXB₂, 11-dehydro-TXB₂ и 2/3-dinor-6-ketoprostaglandin (PX) F1-альфа у больных большой и промежуточной

талассемией [11]. Данные о высокой концентрации метаболитов тромбоксана и простаглицина у больных детей с талассемией указывали на повышение активности тромбоцитов и состояние гиперкоагуляции в раннем детском возрасте, когда тромботические случаи встречаются очень редко.

Повышение функциональной активности тромбоцитов у больных талассемией также было подтверждено при помощи проточной цитофлуориметрии с использованием маркеров CD62P (P selectin) и CD63 [12]. Полученные результаты свидетельствовали об увеличении содержания тромбоцитарной фракции с повышенной активностью. При этом наиболее высокое содержание активной фракции тромбоцитов было обнаружено у спленэктомированных больных.

Известно, что у больных талассемией с признаками гиперспленизма после спленэктомии развивается тромбоцитоз. Установлено также, что после спленэктомии наблюдается повышение адгезивной способности тромбоцитов. Изучение продолжительности жизни тромбоцитов при помощи радиоактивного индия 111 выявило значительное ее снижение у этих больных (102±/64 часов), по сравнению с группой здоровых обследованных (224±/23 часов) [13]. Также было выявлено повышение уровня фактора 3 тромбоцитов (PF3) и спонтанной агрегации тромбоцитов в цельной крови. На основании полученных данных авторы предположили, что развитие претромботического состояния у больных талассемией, частично связано с талассемическими эритроцитами.

Известно, что при талассемии эритроциты содержат избыточное количество глобиновых субъединиц. Избыточные глобиновые цепи находятся в виде мономеров альфа-цепей при бета-талассемии и стабильных тетрамеров при альфа-талассемии. При окислительных превращениях, эти нестабильные глобиновые субъединицы образуют свободные радикалы путем превращения супероксида в гидроксильный радикал. Под влиянием активных форм кислорода сначала образуется большое количество метгемоглобина и затем гемихромов. Гемихромы морфологически определяются у больных бета-талассемией в виде телец Гейнца и в виде Н-тельцов при альфа-талассемии [14].

Гемихромы оседают в клетке и связываются с различными компонентами мембраны эритроцитов и модифицируют их, нагружая мембрану эритроцитов глобиновыми цепями, гемом и железом. Свободный гем связывается с липидным слоем мембраны эритроцитов или с белками

ankryn и spectrin [15]. Преципитация гемихромов приводит к увеличению свободного внутриклеточного пула железа, а ионы железа в свою очередь катализируют окисление липидов и белков.

Исследования показали, что в талассемических эритроцитах наблюдается активное перекисное окисление липидов. Кроме того, обнаружено высокое процентное содержание отрицательно заряженных фосфолипидов (фосфатидилсерин) [16]. При сравнении нормальных эритроцитов с эритроцитами больных большой и промежуточной талассемией показано, что в талассемических эритроцитах повышение содержания отрицательно заряженных фосфолипидов приводит к увеличению содержания тромбина. Аналогичные результаты получены при исследовании спленэктомированных больных промежуточной талассемией [17].

Большинство авторов связывают развитие гемолиза с избыточной продукцией радикалов кислорода в эритроцитах больных талассемией. Кроме того, значительная роль отводится избыточному накоплению железа в организме и изменению свободнорадикального статуса клеток крови в развитии состояния гиперкоагуляции [18]. Установлена корреляция между интенсивностью продукции радикалов кислорода и концентрацией железа сыворотки у больных большой талассемией. При этом считается, что именно перегрузка организма железом является причиной свободнорадикального разложения перекиси водорода [19].

Работами ряда авторов установлена сигнальная роль перекиси водорода в регуляции агрегационной функции тромбоцитов [20]. Показано, что разные эффекты воздействия перекиси водорода на тромбоциты реализуются посредством специфических молекулярных механизмов. Полагают, что при высоких концентрациях перекиси водорода в тромбоцитах запускаются процессы, происходящие с участием G-белков, фосфолипазы A₂, циклооксигеназы, протеинкиназы C, что приводит к увеличению концентрации свободных ионов Ca²⁺ [21]. Наличие в тромбоцитах микропероксисом, обеспечивающих эндогенный синтез перекиси водорода и его выделение в кровь в ходе реакции освобождения, указывают на важную роль активных форм кислорода в регуляции агрегации-деагрегации тромбоцитов.

Таким образом, на основании полученных данных авторы сделали заключение о том, что свободные радикалы - активные формы кислорода играют значительную роль в патогенезе претромботического состояния у больных талассемией.

ей, и влияют на этот процесс по меньшей мере двумя путями: сначала тромбоциты больных талассемией подвергаются действию метаболитов реактивного кислорода, под влиянием которых происходит значительное нарушение функции тромбоцитов, а затем происходит постепенная активация тромбоцитов с выбросом в кровь активных прокоагулянтных субстанций.

В литературе имеются данные о роли эндотелиальных факторов, влияющих на течение биохимических реакций, приводящих к активации тромбоцитов и тромбогенного потенциала крови. В качестве факторов, провоцирующих дисфункцию эндотелия чаще всего рассматриваются повышение уровня эндотелиальных адгезивных белков (Е селектин, внутриклеточная адгезивная молекула 1 и фактор Виллебранда) и сосудистой адгезивной молекулы 1 [22]. Выявлено, что адгезивная способность талассемических эритроцитов и содержание микрочастиц эритроцитов больных промежуточной и большой талассемией повышена. При этом указываются, что под влиянием указанных факторов, эндотелий сосудов приобретает атерогенные свойства с склонностью к сосудосуживающим реакциям и гиперкоагуляции. В кровотоке поступают молекулы адгезии, ростовые факторы, повышается воспалительная и оксидативная активность сыворотки крови. Возникающая дисфункция эндотелия приводит к дисбалансу между продукцией сосудорасширяющих, ангиопротективных субстанций и содержанием сосудосуживающих, протромботических и пролиферативных факторов и создает благоприятные условия для развития претромботического состояния, сердечно-сосудистых заболеваний, легочной гипертензии и печеночной и эндокринной недостаточности.

Представляют также интерес исследования наследственных тромбогенных факторов риска, F-V-Leiden, F- II 21210 G-A и MTHFR у больных Т. Исследования, проведенные в Италии [23] и Ливане [24] показали отсутствие связи между тромбоэмболическими осложнениями и указанными наследственными аномалиями.

Однако, в работах ряда авторов показано повышение уровня коагуляционных факторов и фрагментов протромбина 1+2 и снижение активности основных антикоагулянтов АТ III, протеинов S и C. Эти изменения позволили предположить роль этих факторов в нарушении механизмов, регулирующих реологические свойства крови и уравнивающих факторов свертывающих и противосвертывающих систем [25].

Таким образом, анализ данных литературы

убедительно доказывает важную роль тромбоцитов в развитии гиперкоагуляции у больных талассемией, особенно после спленэктомии при промежуточной талассемии. Повышение агрегационной активности тромбоцитов, изменение в липидном составе мембраны эритроцитов, влияние свободных радикалов активных форм кислорода на мембраны тромбоцитов, перегрузка организма избыточным количеством железа, активация эндотелий сосудов и других клеток крови приводят к состоянию хронической гиперкоагуляции и развитию тромбэмболическим осложнений у больных большой и промежуточной талассемией. Необходимо отметить, что в литературе имеются многочисленные данные о повышении плазменных факторов гемостаза у них, даже при отсутствии явных признаков тромбозов [26].

Вышеизложенное обуславливает актуальность дальнейших исследований роли тромбоцитарных факторов в механизмах развития состояния гиперкоагулопатии у больных талассемией, что позволят выяснить не только ее патогенез, но и проводить целенаправленную коррекцию выявленных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weatherall D.J., Clegg J.B. The Thalassemia Syndromes (4th Edition). Blackwell Science, Oxford, UK. 2001.
2. Cappellini M., Poggiali E., Taher A., et al. Hypercoagulability in beta-thalassemia: a status quo // Expert review in Hematology.-2012, Vol.5.-P.505-512.
3. Ataga K.I., Cappellini M.D., Rachmilewitz E.A. Beta-thalassemia and sickle-cell anemia as paradigms of hypercoagulability // Br.J.Haemat.-2007.-Vol.139.-P.3-13.
4. Logothetis J., Constantoulakis M., Caruso V., et al. Thalassemia major (homozygous beta-thalassemia). A survey of 138 cases with emphasis on neurologic and muscular aspects // Neurology.-1972.-Vol.22.-P.294-304.
5. Borgna Pignatti C., Carnelli V., Caruso V., et al. Thromboembolic events in beta thalassemia major: an Italian multicenter study // ACTS Haematol.-1998.-Vol.99.-P.76-79.
6. Michaeli J., Mittelman M., Grisaru D., et al., Thromboembolic complications in beta thalassemia major // Acta Haematol.-1992.-Vol.87.-P.71-74.
7. Sumiyoshi A., Thakerngpol K., Sonakul D., et al. Pulmonary microthromboemboli in thalassaemic cases // Southeast Asian J Trop Med Public Health.-1992.-Vol.23.-P.29-31.
8. Gillis S., Cappellini M.D., Goldfarb A. et al. Pulmonary thromboembolism in thalassemia intermedia patients // Haematologica.-199.-Vol.84.-P.959-960/
9. Winichagoon P., Fucharoen S., Wasi P., et al. Increased circulating platelet aggregates in thalassemia // Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1981.-Vol.12.-P.556-560.
10. Taher A.T., Otrrock Z.K., Uthman I., et al. Thalassemia and hypercoagulability // Blood.-2008.-Vol.22.-P.283-292.
11. Eldor A., Lellouche F., Goldfarb A., et al. In vitro platelet activation in beta thalassemia major reflected by increased platelet-thromboxane urinary metabolites // Blood.-1991.-Vol.77.-P.1749-1753.
12. Del Principe D., Menichelli A., Di Giulio S., et al. PADGEM/GMP-140 expression on platelet membranes from

homozygous beta thalassemic patients // Brit J Haematol.-1993.-Vol.84.-P.111-117.

13. Eldor A., Krausz Y., Atlan H., et al. Platelet survival in patients with beta thalassemia. // Am J Hematol.-1989.-Vol.32.-P.94-99.

14. Tavazzi D., Duca L., Graziadei G., et al. Membrane-bound iron contributes to oxidative damage of beta thalassemia intermedia erythrocytes//Brit J Haematol.-2001.-Vol.112.-p.48-50.

15. Shinar E., Rachmilewitz E.A., Lux C.E. Differing erythrocyte membrane skeletal protein defects in alpha and beta thalassemia // J Clin Invest.-1989.-Vol.83.-P.404-410.

16. Ruf A., Pick M., Deutsch V., et al. In vivo platelet activation correlates with red cell anionic phospholipid exposure in patients with beta thalassemia major // Br J Haematol.-1997.-Vol.98.-P.51-56.

17. Helley D., Eldor., Girot R., et al. Increased aggregability of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and beta thalassemia // Thromb Haemost.-1996.-Vol.76.-P.322-327.

18. Kaysser T.M., Wandersee N.J., Bronson R.T., et al. Thrombosis and secondary hemochromatosis play major roles in the pathogenesis of jaundiced and spherocytic mice, murine models for hereditary spherocytosis // Blood.-1997.-Vol.90.-P.4610-4619.

19. Сметанина Н.С., Коврыгина Е.С., Токарев Ю.Н. Окислительное повреждение эритроцитов при талассемии // Гематол. и трансфузиол. 1994.-Т.39.-С.39-41.

20. Cappellini M.D., Tavazzi D., Duca L., et al. Metabolic indications of oxidative stress with correlate in haemichrome attachment to membrane, band 3 aggregation and erythrophagocytosis in beta thalassemia intermedia // Br J Med.-1999.-Vol.104.-P.504-512.

21. Butthep P., Bunyaratvej A., Funahara Y., et al. Alteration in vascular endothelial cell-related plasma protein in thalassemic patients and their correlation with clinical symptoms // Thromb Haemost.-1999.-Vol.74.-P.1045-1049.

22. Butthep P., Rummavas S., Wisedpanichkij R., et al. Increased circulating activated endothelial cells, vascular endothelial growth factor, and tumor necrosis factor in thalassemia // Amer J Hematol.-2002.-Vol.70.-P.100-106.

23. Iolascon A., Giordano P., Storelli S., et al. Thrombophilia in tha-

lassemia major patients: analysis of genetic predisposing factors // Haematologica.-2001.-Vol.86.-P.1112-1113.

24. Zalloua P.A., Shbaklo H., Mourad Y.A., et al. Incidence of thromboembolic events in Lebanese thalassemia intermedia patients // Thromb Haemost.-2003.-Vol.89.-P.767-768.

25. Succar J., Musallam K.M., Taher A.T. Thalassemia and venous thromboembolism // Mediterr J Hematol Infect Dis.-2011.-Vol.3.-P.2011-2025.

SUMMARY

Functional activity of thrombocytes and its role in development of hypercoagulation condition at thalassemia patients

L.Orudjeva

B.Eyvazov's Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku

Patients with thalassemia major and thalassemia intermedia with thromboembolic complication components of hemostasis, endothelial factors, globin anomaly at decreased hemoglobin content and excess iron. The reason of chronic hyper-coagulation has been established indicating endothelial-platelet dysfunction. It showed that venous thrombosis occurs most frequently in patients not receiving regular hemotransfusions.

Поступила 15.11.2013

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности распределения иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных клеток и их HLA-лигандов в азербайджанской популяции

А.А.Азимова, М.К.Мамедов, Р.К.Таги-заде

НИИ гематологи и трансфузиологии им. Б.А.Эйвазова, г.Баку

Имуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток - KIR (от killer cell immunoglobulin-like receptor) играют важную роль в регуляции функциональной активности естественных киллеров (NK). KIR-рецепторы - трансмембранные гликопротеины с двумя или тремя внеклеточными иммуноглобулинподобными доменами (KIR2D и KIR3D) и длинным (L) или коротким (S) цитоплазматическим участком. KIR-рецепторы, взаимодействуя с антигенами HLA I класса и проводя активирующий или ингибирующий сигнал, участвуют в регуляции функциональной активности естественных киллеров. Эти лимфоциты способны непосредственно распознавать патологические клетки и генерировать быстрый ответ, сохраняя при этом толерантность к неповрежденным клеткам организма. Семейства KIR включают как активирующие, так и ингибирующие рецепторы. Ведущую роль в регуляции функциональной активности эффекторных NK-лимфоцитов играют две системы, обладающие чрезвычайно высоким уровнем полиморфизма, - KIR и HLA. Поскольку локусы KIR и HLA расположены на разных хромосомах, наследование генов, кодирующих рецепторы и их лиганды, не зависят друг от друга.

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения KIR-генов, HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций в азербайджанской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Нами было обследованно 109 лиц на частоту встречаемости KIR генов в возрасте 25-50 лет. В качестве материала исследования использовали геномную ДНК, которую выделяли из мононуклеаров периферической крови. Типирование генов KIR-системы осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами, с использованием наборов "KIR Genotyping SSP Kit" (Invitrogen). Данные наборы поз-*

воляют определять наличие или отсутствие всех известных на настоящее время KIR-генов: 2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5A, 2DL5B, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DP1, 3DP1, а также полные и делетированные аллельные варианты 2DS4 и 3DP1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Все обследованные нами доноры имели по меньшей мере одну пару iKIR/HLA, что свидетельствует об исключительной значимости рестриктированного по антигенам HLA I класса ингибиторного сигнала для регуляции функциональной активности NK клеток. В то же время 38% лиц в азербайджанской популяции не имели пар aKIR/HLA, а у 20% вообще отсутствовали экспрессируемые активирующие KIR-рецепторы. Двухдоменные молекулы KIR связываются с антигенами HLA I класса локуса С. Лигандами для KIR2DL1-рецепторов являются аллотипы HLA-C. KIR2DL2 и KIR2DL3, которые сегрегируют как аллельные варианты одного гена, кодируют молекулы, взаимодействующие с аллотипами HLA-C. Активирующие двухдоменные KIR-рецепторы имеют последовательность внеклеточных доменов, сходную с их ингибирующими аналогами, и могут связываться с теми же самыми лигандами, что было подтверждено многочисленными исследованиями. KIR2DS1 связывается с HLA-C2, а KIR2DS2 - с HLA-C1 антигенами. Частота встречаемости функционально значимых пар 2DKIR/HLA в азербайджанской популяции представлена в табл. 1.

В соответствии с результатами генотипирования групп HLA-лигандов для двухдоменных KIR-рецепторов все обследованные доноры были разделены на три группы: C1/C2 гетерозиготы - 58%, C1 гомозиготы - 34% и C2 гомозиготы - 9%. Обращает на себя внимание более высокая частота гетерозиготных лиц, по сравнению с другими

Таблица 1. Частота встречаемости активирующих и ингибирующих двухдоменных KIR-рецепторов, их HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций

KIR-гены	2DL1	2DS1	2DL2/3	2DL2	2DL3	2DS2
F(%)	95,75	41,0	100,0	43,3	87,9	47,5
HLA-лиганды	HLA-C2		HLA-C1			
F(%)	66,5		93,0			
KIR + HLA	2DL1 + HLA-C2	2DS1 + HLA-C2	2DL2/3 + HLA-C1	2DL2 + HLA-C1	2DL3 + HLA-C1	2DS2 + HLA-C1
F(%)	64,5	32,0	92,0	44,0	77,5	44,0

Таблица 2. Частота встречаемости активирующих и ингибирующих трехдоменных KIR-рецепторов, их HLA-лигандов и KIR/HLA комбинаций в азербайджанской популяции

KIR-гены		3DL1			3DS1			3DL2	
F(%)		96			39,3			100,0	
HLA-лиганды	HLA-Bw4	HLA-Bw4 T80	HLA-Bw4 T80	HLA-Bw4	HLA-Bw4 T80	HLA-Bw4 T80	HLA-A*03/11	HLA-A*03	HLA-A*11
F(%)	61,0	35,0	31,0	61,0	35,0	31,0	35,0	24,0	12,0
KIR + HLA	3DL1 + HLA-Bw4	3DL1 + HLA-Bw4 T80	3DL1 + HLA-Bw4 T80	3DS1 + HLA-Bw4	3DS1 + HLA-Bw4 T80	3DS1 + HLA-Bw4 T80	3DL2 + HLA-A*03/11	3DL2 + HLA-A*03	3DL2 + HLA-A*11
F(%)	60,0	34,0	31,0	22,0	17,0	8,0	35,0	24,0	12,0

европейскими популяциями, и более низкая - гомозиготных, особенно по аллелям HLA группы C2. В русской популяции наиболее часто встречающейся комбинацией iKIR/HLA было сочетание KIR2DL2/3 + HLA-C1 (92%), что несколько выше частоты данной пары в других кавказоидных популяциях (около 80%). Частота встречаемости пары KIR2DL2 + HLA-C1 в азербайджанской популяции составило 44,0%. Причем у 15% лиц присутствовала только комбинация KIR2DL2 + HLA-C1, у 77,5% - KIR2DL3 + HLA-C1, а 29% имели обе пары лиганд-рецептор. Из 109 практически здоровых лиц обследованной группы, имеющих в своем генотипе ингибирующий ген KIR2DL1, 40 человек не имели лиганда для этого рецептора. В то же время из 66 лиц, имеющих аллели HLA I класса локуса C, входящих в группу HLA-C2, у 3 человек не было соответствующего рецептора. Таким образом, частота встречаемости функционально активного рецептора KIR2DL1 в азербайджанской популяции составила 95,75%, что соответствует другим кавказоидным популяциям (около 60%) .

Частота встречаемости функционально значимых пар активирующих двух-доменных KIR-рецепторов со своими HLA-лигандами была существенно ниже, чем для ингибирующих и составила 32% для KIR2DS1 + HLA-C2 и 44% для

KIR2DS2 + HLA-C1. Лигандами для структурного ингибирующего рецептора KIR3DL2 являются антигены HLA-A3 и HLA-A11. Частота встречаемости функционально значимых пар 3DKIR/HLA в обследованной нами азербайджанской популяции представлена в табл. 2. Трехдоменный ингибирующий рецептор KIR3DL1 был обнаружен у 96,0% обследованных, но при этом его лиганды присутствовали только у 61% лиц в популяции, и общая частота встречаемости функционально активного рецептора составила всего 60%. Среди них KIR/HLA комбинации, содержащие аллели двух подгрупп данной группы лигандов: HLA-Bw4I80 и HLA-Bw4T80, которые отличаются по силе взаимодействия с рецептором, распределялись приблизительно поровну - 31 и 34% соответственно. При этом две функционально активные пары: KIR3DL1 + HLA-Bw4I80 и KIR3DL1 + HLA-Bw4T80 имелись только у 4% лиц в популяции. У 36% лиц с наличием данного рецептора не было соответствующего лиганда и у одного индивидуума отсутствовал рецептор при наличии лиганда. Частота встречаемости активирующего трехдоменного рецептора KIR3DS1 в азербайджанской популяции составила 39,3%, его предполагаемого лиганда HLA-Bw4I80 - 30%.

Из числа обследованных лиц 41% не имели ни данного рецептора, ни его лиганда, а 9% лиц

Таблица 3. Распределение ингибирующих KIR-генов в различных популяциях

Популяции	KIR-гены					
	N	2DL1	2DL2	2DL3	2DL5	3DL1
Азербайджан	109	25,0	25,0	79,0	58,5	25,0
Россия	100	96,0	47,0	85,0	52,0	96,0
Чехия	125	95,0	58,7	85,1	48,0	93,4
Португалия	38	100	57,9	94,7	55,4	89,5
Италия	50	100	50	94,0	60,0	94,0
Норвегия	363	97,5	41,6	92,8	-	95,9
США (кавказоиды)	255	95,3	53,3	87,1	54,9	94,9
Испания	100	94	57	85,0	-	91,0
Франция	102	97,1	58,8	89,2	57,8	93,1
Северная Ирландия	223	97,3	51,1	90,1	-	97,8
Англия	99	99,0	47,5	88,9	55,5	96,0
Дания	50	88,0	52,0	96,0	-	98,0
Финляндия	35	100	39,4	97,0	-	90,9
Япония (Токио)	239	92,9	11,7	92,9	43,5	89,5
Япония (популяция 2)	41	100	14,6	100	39,0	97,6
Япония (популяция 3)	132	100	11,4	100	35,6	99,2
Южная Корея	154	99,4	14,3	99,4	38,3	94,2
Таиланд	100	97,0	36,0	95,0	44,0	96,0
Китай	1044	99,0	17,3	99,0	34,6	94,2

имели и лиганд, и рецептор. Таким образом, только 9% лиц в азербайджанской популяции имели функционально активный KIR3DS1-рецептор. Несмотря на то, что ингибирующий ген KIR3DL2 является структурным и присутствует во всех гаплотипах, HLA-лиганды для этого рецептора были определены у 35% обследуемых. Из них 18% имели один HLA-A*03, 10% - один HLA-A*11 и 7% имели два лиганда. Следовательно, только у трети популяции KIR3DL2 рецептор является функционально активным. Почти у всех лиц в обследованной группе присутствовали ингибирующие гены KIR. С наибольшей частотой встречаются: KIR2DL1 (95,75%) KIR3DL1 (96,0%), KIR2DL3 (87,9%), KIR2DS2 (47,5%) KIR2DL2 (100,0%), KIR2DS1 (41,0%),

KIR3DS1 (39,3%).

Анализ частоты встречаемости KIR генов в обследуемой группе здоровых лиц показал, что частота встречаемости ингибирующих KIR-генов в обследованной нами популяции выше, чем активирующих и выявил выраженное сходство частоты встречаемости ингибирующих KIR-генов в исследованной группе с европеоидными популяциями Европы, Северной и Южной Америки. Наиболее значимые различия в сравнении с европеоидными популяциями обнаружены в распределении активирующих KIR-генов. Установлена более сниженная - KIR2DS5, KIR2DS3. Гораздо более выраженные отличия обнаружены при сравнении изученной нами группы с популяциями Австралии и Монголии, более высокая

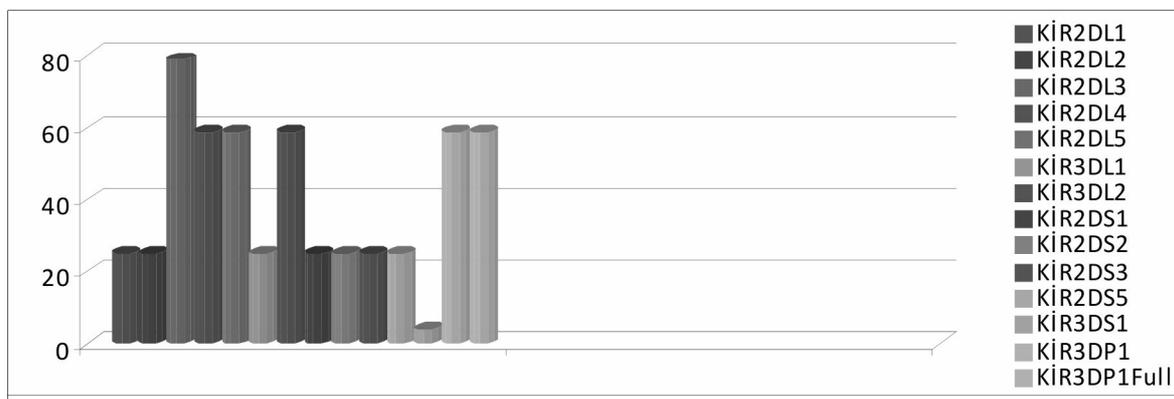


Рис. 1. Частота встречаемости KIR генов среди здоровых лиц азербайджанской популяции

Таблица 4. Распределение активирующих KIR-генов в различных популяциях

Популяции	KIR-гены					
	N	2DS1	2DS2	2DS3	2DS5	3DS1
Азербайджан	109	25,0	25,0	25,0	25,0	4,0
Россия	100	40,0	47,0	39,0	23,0	35,0
Чехия	125	44,6	56,8	35,2	24,8	38,8
Португалия	66	33,8	60,0	33,8	27,7	33,8
Италия	50	42	50,0	40,0	30,0	46,0
Норвегия	363	40,5	-	-	-	41,6
США (кавказоиды)	255	41,2	53,3	29,4	34,5	38,8
Испания	100	39,0	-	-	-	39,0
Франция	102	45,1	57,8	32,4	36,3	45,1
Северная Ирландия	223	39,5	-	-	-	39,5
Англия	584	44,4	53,6	29,5	36,6	44,3
Дания	50	36,7	-	-	-	38,0
Финляндия	35	54,5	-	-	-	53,1
Япония (Токио)	239	41,8	11,7	14,2	28,9	42,3
Япония (популяция 2)	41	34,1	14,6	14,6	24,4	29,3
Япония (популяция 3)	132	33,3	11,4	13,6	22,0	31,8
Южная Корея	154	37,7	16,9	16,2	26,6	36,4
Таиланд	100	36,0	35,0	24,0	29,0	32,0
Китай	104	33,7	17,3	12,5	23,1	32,7

частота гаплотипа В и ассоциированных с ним генов. Частота ассоциированных с этим гаплотипом ингибирующего (KIR2DL2) и активирующих (KIR2DS2, KIR2DS3) генов была значительно выше, чем в популяциях Японии и Южной Кореи. Почти у всех лиц в обследованной группе присутствовали ингибирующие гены KIR. С наибольшей частотой встречаются: KIR2DL3 (79%), KIR3DL3 (62,5%). Более, чем у половины индивидуумов обнаружены: KIR2DL4, KIR2DL5, KIR3DL2 (58,8%), псевдогены KIR3DP1, KIR3DP1*Full (58,8%), в 25% случаев все остальные KIR гены. Наименьшая частота встречаемости была характерна для гена активирующий ген KIR3DS1 только у 4% азербайджанцев.

Наряду с этим нами был проведен сравнительный анализ частот встречаемости ингибирующих и активирующих KIR-генов в азербайджанской популяции и других европеоидных и монголоидных популяциях с использованием данных Allele Frequencies KIR Database.

Сравнительный анализ распределения ингибирующих KIR-генов у азербайджанской популяции выявил отсутствие статистически значимых различий с другими европеоидными. Обнаруженная нами более высокая по сравнению с монголоидными популяциями частота встречаемости генов KIR2DL2 и KIR2DL5 характерна для ев-

ропеоидов в целом.

Распределение активирующих KIR-генов у обследованных нами лиц также имеет общие с другими популяциями европеоидов черты - более высокую в сравнении с монголоидными популяциями частоту генов KIR2DS2 и KIR2DS3. В то же время для гена KIR3DS1 характерна более низкая частота встречаемости по сравнению со всеми проанализированными нами европеоидными популяциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Receptor-ligand analyses define minimal killer cell Ig-like receptor (KIR) in humans / Z. Du, D.W. Gjertson, E.F. Reed, R. Rajalingam // Immunogenetics. 2007. Vol. 59. P. 1-15.
2. Report from the killer immunoglobulin-like receptor (KIR) anthropology component of the 15th International Histocompatibility Workshop: worldwide variation in the KIR loci and further evidence for the co-evolution of KIR and HLA / J.A. Hollenbach, A. Meenagh, C. Sletator, C. Alaez, et al. // Tissue Antigens. - 2010. - Vol. 76. - P. 9-17.
3. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS / M.P. Martin, X. Gao, J.H. Lee et al. // Nature Genetics. 2002. Vol.31. P. 429-434.
4. Middleton D., Gonzalez F. The extensive polymorphism of KIR genes // Immunology. - 2009. - Vol. 129. - P. 8-19.
5. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival // Nature Reviews. Immunology. 2005. Vol.5. P. 201-214.
6. Distribution of KIR genes in the Czech population / Y. Pavlova, L. Kolesar, I. Striz et al. // International Journal of Immunogenetics. 2008. Vol. 35. P. 57-61.

7. Global diversity and evidence for coevolution of KIR and HLA / R.M. Single, M.P. Martin, X. Gao et al. // *Nature Genetics*. - 2007. - Vol.39, №9. - P. 1114-1119.
8. KIR genes in Russian population from Northwest region / I.V. Sokolova, L.N. Bubnova, I.E. Pavlova, S.S. Bessmeltsev // In: 2011 KIR Workshop. - Tammsvik, Sweden. - June 15-17, 2011, Abstracts B6, P. 20.
9. Recognition of peptide-MHC class I complexes by activating killer immunoglobulin-like receptors / C.A. Stewart, F. Laugier-Anfossi, F. Vely et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005. Vol. 102, №37. P. 13224-13229.
10. Vilches C., Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity // *Annual Reviews of Immunology*. 2002. Vol. 20. P. 217-251.

SUMMARY

Distribution of killer cell immunoglobulin-like receptors and their HLA ligand in the Azerbaijan population

A.Azimova, M.Mamedov, R.Tagi-zadeh

B.Eyvazov's Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku

The aim of this study was to compare the frequencies of KIR, their known HLA ligands and KIR/HLA combinations in the Azerbaijan population and other European populations. HLA-C typing demonstrated prevalence of the C1/C2 heterozygosity (59%) over the C1 homozygosity (34%) and C2 homozygosity (7%). The frequency of KIR genes in our population shares several general features with other Caucasoid populations, but there are some differences in the distribution of the their HLA-ligand, that result in KIR/HLA combinations diversity. Particularly, the frequency of the functional KIR2DL2/3 + HLA-C1 pair were significantly higher as compared to other Caucasoid populations.

Поступила 17.10.2013

Коррекция стоматологического статуса на фоне физического и психоэмоционального стресса

Д.Н.Гаджиев, Ф.Р.Сафаралиев, Е.Е.Бабаев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Занятие спортом и физические упражнения, которые, как известно, имеют огромное значение для укрепления здоровья и повышения сопротивляемости организма, при определенных условиях, но фоне развития синдрома перетренированности и стресса, которые очень часто наблюдаются в профессиональном спорте, могут оказаться причиной развития перенапряжения, а в некоторых случаях и глубоких патологических процессов в различных органах и системах организма [1, 2]. Одним из наиболее значимых этиопатогенетических факторов, способствующих нарушениям в иммунологической реактивности организма и показателях адаптационных возможностей организма профессиональных спортсменов и частым нарушениям в функциональном состоянии сердечно-сосудистой, центральной нервной и эндокринной систем, являются чрезмерные физические нагрузки или интенсивный тренировочный процесс, который осуществляется в основном в предсоревновательный подготовительный период [3, 4]. По результатам сравнительного анализа данных клинико-эпидемиологических исследований в области спортивной медицины, подобного рода серьезные нарушения в организме приводят к развитию, повышению уровня распространенности интенсивности основных стоматологических заболеваний [5, 6]. Спортивный иммунодефицит, развивающийся в период интенсивных спортивных тренировок и сопровождающийся дисбалансом в кислотно-щелочном равновесии, микробиоценозе и состоянии факторов иммунной защиты полости рта спортсменов, является результатом частой по сравнению со сверстниками поражаемости их кариесом зубов и воспалительными заболеваниями тканей пародонта [7, 8]. Наблюдающаяся на фоне ослабления защитных сил организма хронизация очагов одонтогенной инфекции при определенных благоприятных условиях оказывать существенное негативное воздействие на организм спортсмена, снижая их качество жизни. Своевременная диагностика начальных проявлений и устранение факторов риска развития различных забо-

леваний, в том числе патологий органов и тканей ротовой полости, сыграет очень важную роль в повышении физической выносливости, работоспособности и результативности в спорте высших достижений.

Цель работы: оптимизация методов профилактики и лечения заболеваний пародонта на фоне спортивных стрессорных иммунодефицитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Оценка стоматологического статуса 475 профессиональных спортсменов - единоборцев (борьба, бокс, кикбоксинг) проводилась с использованием методик и критериев, предложенных ВОЗ - индекса нуждаемости в лечении заболеваний пародонта, CPITN, 1980. В зависимости от применяемых лечебно-профилактических средств 55 больных с заболеваниями тканей пародонта легкой степени тяжести были разделены на 4 группы. 1-ая группа 14 больных - применение экстракта на основе цветков шафрана посевного (*Crocus Sativus L.*) (7, 11); во второй группе 14 больных использовали аппликации гели "Апибальзам1" (состав: прополис, растительное масло (2)); 3 группу составили 14 пациентов, которым назначались орошения десны препаратом "Бальзам гранатовый" (состав: прополис, экстракты маральего корня, золотого корня, аралии маньчжурской, пихтовой хвои и т.д.) после чистки зубов в течении дней; в 4-ой группе 13 профессиональных спортсменов с пародонтопатиями использовали препарат "Solident" на растительной основе (состав: гранатовая кожура, шалфей, зеленый чай) (8). Вышеуказанные медикаментозные средства применялись в течение 10 дней. Контрольные стоматологические осмотры проводили на различных этапах исследований (непосредственно после лечения; через 1 месяц; через 3 месяца). Клиническое обследование включало: индекс эффективности гигиены полости рта (PHP) (Podshadley A.G., Haley P., 1968). Состояние местного иммунитета оценивали по содержанию секреторного иммуноглобулина S-IgA в ротовой жидкости. Уровень иммуноглобулинов определяли с помощью метода радиальной иммунодиффузии (Manchini G., et al., 1965). Для изучения качественного и количественного состава микрофлоры полости рта нами был обследован смешанный слюна профессиональных спортсменов, входящих во вторую и третью группу. Материал засеивался на следующие питательные среды: кровяной агар; желточно-солевой агар; среда Эндо среда Сабу-ро, сахарный бульон и т.д. Забор материала для мик-*

Таблица 1. Интенсивность заболеваний пародонта в различных возрастных группах

Возрастные группы	Количество обследованных	Среднее количество секстантов				
		Здоровый пародонт	Кровоточивость	Зубной камень	Пародонтальные карманы	
					4-5 мм	6 мм и более
До 23 лет	115	5,1±0,08	0,5±0,06	0,3±0,05	-	-
24-32 лет	220	1,2±0,07	1,8±0,08	1,3±0,07	1,0±0,07	0,1±0,02
Старше 32 лет	140	1,1±0,08	0,3±0,04	1,7±0,09	2,3±0,10	0,7±0,06
Всего	475	2,1±0,05	1,1±0,04	1,2±0,05	1,2±0,05	0,2±0,02

робиологических и биохимических исследований осуществляли до и после лечебно-профилактических мероприятий.

Статистические методы исследования включали методы вариационной статистики (определение средней арифметической величины - M , их средней стандартной ошибки - m , критерия значимости Стьюдента - t). Статистическая обработка результатов клинических исследований выполнялась с использованием стандартных программных пакетов прикладного статистического анализа (*Microsoft Excel* и *Statistica 6.0* для *Windows*).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В процессе клинико-эпидемиологических исследований состояния полости рта профессиональных спортсменов-единоборцев были выявлены высокие показатели изучаемого индекса и клинические признаки, характерные для патологических процессов воспалительного и деструктивного генеза, развивающихся в тканях десны. При этом статистические данные отражали разную степень тяжести воспалительных заболеваний околозубных тканей, при их инструментальном обследовании и индексной оценке профессиональных спортсменов в различных возрастно-половых группах. На фоне больших физических нагрузок и интенсивных тренировок высокие показатели по уровню секстантов с кровоточивостью выявлялись в группе спортсменов-единоборцев, как юношеского, так и более старших возрастных групп. Необходимо отметить меньшие в сравнительном аспекте показатели по исследуемому фактору при клиническом обследовании в аналогичных возрастных группах практически здоровых лиц, не занимающихся какими-либо видами спорта. Итак, на основании проведенных ранее исследований можно заключить, что воспалительные заболевания тканей пародонта у профессиональных спортсменов сопровождаются более выраженными клиническими проявлениями, чем

у не спортсменов, и частота их растет с ростом интенсивности физических нагрузок, которые, как известно, негативно влияют на функциональное состояние организма, вызывая определенные нарушения в различных органах. В связи с увеличением возрастных показателей и частого выявления у более взрослых спортсменов синдрома перетренированности у них выражено снижается частота встречаемости кровоточащих (клинический признак заболеваний тканей пародонта легкой степени тяжести) и секстантов со здоровым пародонтом (таб. 1). Неудовлетворительный уровень гигиены полости рта и более тяжелые патологические изменения в тканях десны, характеризующиеся наличием большого количества секстантов с мягкими и твердыми под- и наддесневыми зубными отложениями, наблюдался среди профессиональных спортсменов в возрастной группе 24-32 лет.

Воспалительные заболевания тканей пародонта более тяжелой степени течения выявлялись при обследовании полости рта у спортсменов-единоборцев в самой старшей возрастной группе, где был зарегистрирован самый высокий уровень встречаемости патологических пародонтальных карманов, которые представляют с собой клинические проявления глубоких деструктивных процессов в тканях пародонта. Показатель в значении $0,7±0,06$ определялся по патологическим пародонтальным карманам глубиной 6мм и более, которые диагностировались у почти 140 спортсменов-единоборцев в возрасте старше 32, а у значительно меньшего числа спортсменов, но уже в средней возрастной группе на фоне исследуемой патологии число вышеуказанных секстантов составило сравнительно меньшие значения. У профессиональных спортсменов старшего возраста со сравнительно более частым развитием синдрома перетренированности отме-

Таблица 2. Нуждаемость обследованных в пародонтологической помощи (индекс СРITN)

Возрастные группы	Количество обследованных	Потребность в гигиеническом обучении	Число нуждающихся в пародонтологической помощи	В том числе	
				Удаление зубного камня	Комплексное лечение
До 23 лет	115	20,9±3,79	26,1±4,09	26,1±4,09	-
24-32 лет	220	34,6±3,21	49,1±3,37	43,6±3,34	5,5±1,53
Старше 32 лет	140	3,6±1,57	90,0±2,54	72,1±3,79	17,9±3,24
Всего	475	22,1±1,90	55,6±2,28	47,8±2,29	7,8±1,23

чается более выраженная клиническая симптоматика ухудшения состояния тканей пародонта и развития в них тяжелых патологических процессов. Оценка возрастной структуры индекса нуждаемости в лечении заболеваний пародонта свидетельствовала о высоком уровне распространенности и интенсивности воспалительных заболеваний пародонта во всех обследуемых возрастных группах профессиональных спортсменов. Исследование показателей индекса позволяет определить потребность больных в специализированной пародонтологической помощи с учетом степени тяжести патологических процессов, развивающихся у обследуемых на фоне интенсивных спортивных тренировок и психоэмоционального стресса. Неудовлетворительная гигиена полости рта, наблюдавшаяся практически во всех группах, но в большей степени в первой и второй группах, явилась результатом наличия среди спортсменов-единоборцев определенного числа лиц, нуждавшихся в гигиеническом обучении (таблица 2). Нередкие случаи определения секстантов с кровоточивостью и зубными отложениями, по сравнению с показателями здоровых секстантов, свидетельствует о высоком уровне нуждаемости обследуемых в средней и более старшей возрастной группе, в комплексном пародонтологическом лечении.

Состояние иммунодефицита и синдром перетренированности, развивающийся на фоне снижения защитных сил организма в результате интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок, приводит к увеличению интенсивности воспалительных заболеваний пародонта и их обострений уже у юных спортсменов, занятых в спорте высших достижений.

При этом число лиц среди обследуемого контингента, нуждающихся в удалении зубного камня, в этой возрастной группе составил в среднем

26%, более высокий процент по данному фактору определялся при индексной оценке состояния мягких тканей пародонта у взрослых спортсменов. Показатели нуждаемости в профессиональной гигиене полости рта в средней возрастной группе по сравнению с группой юношей возросла почти в два раза. Аналогичная динамика в повышении значений изучаемого индекса наблюдалась и в третьей группе профессиональных спортсменов. Нарушения в органах и тканях полости рта, как и в организме спортсменов, под действием чрезмерных интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок в определенные периоды тренировочного цикла приводят к хронизации патологических процессов и развитию тяжелых форм пародонтопатий, что обуславливает высокий уровень нуждаемости обследуемых спортсменов-единоборцев в консервативной, а в более старшем возрасте и в хирургическом лечении. Именно в этой группе больных наблюдались максимальные значения по вышеуказанному фактору.

С целью улучшения стоматологического статуса у профессиональных спортсменов с применением в комплексном лечении биологически нейтральных препаратов были осуществлены клинико-лабораторные исследования по изучению эффективности ряда нейтральных препаратов, обладающих в своем составе целым спектром биологически активных микро- и макроэлементов, в профилактике и лечении заболеваний пародонта.

Анализ динамики результатов клинических исследований по всем группам больных, где в программу профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта был включен, позволил полости рта на всех этапах наблюдений. Оценка эффективности гигиены (по индексу РНР) до лечения характеризует уровень гигиены

Таблица 3. Динамика показателей индекса эффективности гигиены полости рта РНР

Группы обследованных	До лечения	После лечения	через 1 месяц	через 3 месяца
Группа 1 (n = 14)	2,7±0,08	1,6±0,02*	1,4±0,04	1,6±0,05
Группа 2 (n = 14)	2,8±0,08	1,7±0,02*	1,4±0,02	1,6±0,04
P ₁	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Группа 3 (n = 14)	2,9±0,08	2,3±0,03*	2,0±0,02	1,8±0,02
P ₁	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01
P ₂	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01
Группа 4 (n = 13)	3,1±0,06	2,5±0,03*	2,3±0,04	2,6±0,02
P ₁	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
P ₂	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
P ₃	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001

Таблица 4. Изменение показателей S-IgA

Группы обследованных	до лечения	после лечения	через 60 дней
Группа 1 (n = 14)	0,41±0,003	0,30±0,002*	0,28±0,005*
Группа 2 (n = 14)	0,44±0,002	0,28±0,002*	0,30±0,002*
Группа 3 (n = 14)	0,45±0,003	0,39±0,003*	0,37±0,003*
Группа 4 (n = 13)	0,40±0,004	0,33±0,003*	0,27±0,002*

Примечание: * - различие значений относительно до лечения статистически достоверно (p<0,001).

полости рта у обследуемых спортсменов как неудовлетворительный. Но уже непосредственно после окончания курса терапии было установлено выраженное улучшение гигиенического состояния и снижение значений индекса. Так, например, в первой группе: с 2,7±0,08 до 1,6±0,02 (p<0,001).

Почти аналогичные результаты по снижению индексных показателей были зафиксированы, и после применения "бальзама гранатового".

Факт положительной тенденции в индексных данных и улучшение гигиенического состояния ротовой полости спортсменов, которым в комплексное лечение были включены препараты на основе прополиса, выявлялся на всех последующих и более отдаленных.

Индекс эффективности в указанные сроки наблюдений значения индекса эффективности гигиены продолжал оставаться на более низком по сравнению с результатами до лечения уровне в третьей группе, где после применения гранатового бальзама значение исследуемого индекса на завершающем этапе достигал интактных показате-

телей.

По результатам проведенных биохимических исследований на фоне повышенного физического и психоэмоционального стресса были установлены некоторые нарушения в состоянии факторов иммунной защиты органов и тканей полости рта и высокий уровень содержания секреторного иммуноглобулина в смешанной слюне, что свидетельствует о компенсаторной реорганизации местной системы защиты в условиях спортивного иммунодефицита (табл. 4).

В процессе применения аппликаций комбинированных натуральных препаратов в период интенсивных физических тренировок была выявлена нормализация клинической картины и изучаемого показателя неспецифической иммунной защиты. Так, было обнаружено достоверное снижение количественных показателей секреторного иммуноглобулина в смешанной слюне во все сроки научных исследований почти во всех группах профессиональных спортсменов, но более выраженная динамика наблюдалась в первой и во второй группах. Непосредственно сразу после завер-

шения лечебно-профилактических мероприятий с применением "Апибальзама" уровень исследуемого иммуноглобулина в слюне составил $0,28 \pm 0,002$ г/л против $0,44 \pm 0,002$ г/л до начала курса базовой комплексной терапии ($p < 0,001$). Выявленная в ходе клинических и лабораторных исследований тенденция в стихании воспалительных процессов и отсутствии их клинических признаков в полости рта профессиональных спортсменов практически сохранилась на более отдаленных этапах наблюдений, что подтверждало иммунокорректирующую эффективность лекарственных препаратов на основе прополиса.

Статистический анализ полученных результатов свидетельствует об эффективности применения представленных в работе фито- и апипрепаратов в коррекции иммунологической реактивности органов и тканей ротовой полости и в профилактике и комплексном лечении таким образом воспалительных заболеваний пародонта, развивающихся на фоне синдрома перетренированности у профессиональных спортсменов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Физическое и психоэмоциональное напряжение, наблюдающееся у профессиональных спортсменов в период интенсивных тренировок, обуславливает определенный дисбаланс в функциональном состоянии тканей и органов полости рта и на этом фоне был выявлен высокий уровень частоты встречаемости основных стоматологических заболеваний и их хронизации. Своевременная диагностика уже на начальных этапах развития патологических процессов в полости рта, оптимальный выбор лекарственных средств с целью предотвращения и минимизации их побочных действий и применение эффективных биологически нейтральных фито- и апипрепаратов позволило значительно улучшить стоматологический статус профессиональных спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gani F., Passalacqua G., Senna G., Mosca Frezet M. Sport, immune system and respiratory infections // *Allerg. Immunol. (Paris)* 2003, v.35, №2, P.41-46.
2. Gleeson M. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system. Overview: exercise immunology // *Immunol. Cell. Biol.* 2000, v.78, №5, P.483- 484.
3. Muller-Bolla M., Lupi-Pegurier L., Bolla M., Pedetour P. Orofacial trauma and rugby in France: epidemiological survey // *Dent. Traumatol.* 2003, v.19, №4, P.183-92.
4. Reid B.C., Chenette R., Macek M.D. Prevalence and predictors of untreated caries and oral pain among Special Olympic athletes // *Spec. Care. Dentist.* 2003, v.23, №4, P.139-42.
5. Антонова И.Н., Розанов Н.Н., Софронов Б.Н., Косицкая Л.С. Хронический стресс у спортсменов, заболевания пародонта и перестройка в иммунной системе // *Медицинская иммунология.* 2007, т.9, №2-3, С.294-295.
6. Розанов Н.Н. Особенности воспалительных заболеваний пародонта у представителей разных видов спорта // *Пародонтология.* 2009, №4 (53), С.42-45.
7. Янышева Н.П. Связь стоматологической патологии с перенапряжением у спортсменов // *Физиология, бальнеология и реабилитация.* 2003, №5, С.34.
8. Studen-Pavlovich D., Bonci L., Etzel K.R. Dental implications of nutritional factors in young athletes // *Dent. Clin. North. Am.* 2000, v.44, №1, P.161-178.

SUMMARY

Correction of dental status on the background of physical and emotional stress

D.Haciyev, F.Safaraliev, E.Babaev

Azerbaijan Medical University, Baku

According to the results of clinical and laboratory research decrease in immunological reactivity of professional athletes on the background of intense physical and psycho-emotional stress leads to poor hygienic condition of the oral cavity and the development of clinically manifest pathological processes in the soft and hard periodontal tissues. Application of biologically neutral vegetable and apipreparat in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases among professional athletes on the background of the development of overtraining syndrome defined their high anti-inflammatory and immunomodulation effectiveness.

Поступила 22.10.2013

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

К биологическим свойствам *Bacillus anthracis* - к изучению его адсорбционных возможностей

С.М.Ибрагимова

Азербайджанская Республиканская Противочумная Станция им.С.Имамалиева, г.Баку

Настоящий период характеризуется рядом глобальных социальных проблем человечества и одной из них является проблема биотерроризма.

В качестве биологических поражающих агентов (БПА) при террористических актах применяется ряд вирусно-бактериальной биоты.

На основании ряда признаков возбудителя инфекционных заболеваний как наиболее вероятные биологические агенты объединены в категорию А, вызывающие меньший ущерб - категорию В, не представляющие серьезной опасности в настоящее время - категорию С.

Сибиреязвенная инфекция относится к категории А.

В тактических целях возможно применение высокопатогенных, но с низкой контагиозностью возбудителей, что вызовет локальное поражение. Этим требованиям отвечают возбудители сибирской язвы.

К настоящему времени накоплено достаточно фактов, позволяющих оценить степень опасности биологического терроризма.

Объекты угроз - клиники, клубы, школы, магазины, офисы и другие посещаемые места.

Известен биотеракт - Аум Синрике, которая предприняла 8-10 попыток применения аэрозолей сибиреязвенных бацилл и ботулотоксина в метро и вокруг правительственных зданий [1].

В 2001 году в США применение *B. anthracis* привели к заболеванию сибирской язвой 22-х человек, из них 11-в ингаляционной форме [2].

При этом симптомокомплекс определился патологией, при которой развивается не типичная бронхопневмония, а геморрагический медиастенит и регионарный лимфаденит.

Кроме того, у 50% больных регистрируют геморрагический менингит и у одной трети больных - локальные некротические, с явлениями геморрагии, очаги воспалений в легких [3].

Учитывая актуальность инфекции в вышеот-

меченном плане и представляющую собой инфекцию, имеющую определенную значимость как для здоровья населения представляется особо актуальным изыскание щадящих средств защиты от инфекции.

В этом плане задачей исследования было изучение адсорбционных свойств *B. anthracis* на природном сорбенте-цеолите.

Примененный энтеросорбент-основа клиноптилолит, содержащий дополнительно доломит при следующем соотношении компонентов: масс; клиноптилолит - 70-80; доломит - 20-25.

В качестве антигена использовали вакцину СТИ, полученную из безкапсульных сибиреязвенных бацилл, представляющую собой взвесь авирулентных живых спор вакцинных штаммов.

"Вакцина сибиреязвенная живая, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения с накожного скарификационного нанесения".

Производство (ФГУ, ЦНИИ Мин. здр. обороны Российской Федерации, Россия, г. Киров), ФГУ,48. ЦНИИ Мин. обороны России"

Вакцина сибиреязвенная живая 10 накожных или 100 подкожных доз-1мл.)

Бактериологические исследования проведены по общепринятым методам в бактериологии [4].

Взятый в опыт антиген заседали на чашке с мясо-пептонным агаром и в пробирке с мясо-пептонным бульоном.

В 1мл вакцины для накожного метода содержится 4 млрд микробных тел, в вакцине для подкожного применения - 100млн.

Содержимое одной ампулы со 100 млн. микробных тел растворяли в 1-мл физиологического раствора, заседали в пробирке с мясо-пептонным бульоном. Через 24 часа инкубации при 37оС из бульонной суспензии-выросшую культуру петлей заседали на чашке Петри с мясо-пептонным

агаром.

В опыт по адсорбции культуры на исследуемом цеолите была взята культура споровой формы антигена, т.е. из ампулы с антигеном, разведенным в 1мл. физ. раствора.

В опыт была взята доза антигена в разведении 1:200, т.е. в дозе 0,5 млн. микробных тел, давшая 200 бляшек. А из бульонной культуры, т.е. вегетативная форма антигена, патоген был взят в разведении 1:400, т.е. 0,25 млн. микробных тел, давший 120 бляшек на мясо-пептонном агаре.

В опыт была взята доза цеолита в 400 мл. На природный цеолит наслаивалась бактеросодержащая жидкость в вышеотмеченных дозах; через 2 часа адсорбции элюат засеивался на чашки Петри с мясо-пептонным агаром.

Параллельно засеивали культуру *B. anthracis* в вышеотмеченных дозах в качестве контроля антигена.

Как было отмечено выше избранные дозы антигена дали 200 и 120 бляшек на мясо-пептонном агаре соответственно.

В опытных же чашках с засеянным элюатом антигенная культура, т.е. *B. anthracis* не выросла, т.е. отмечено отсутствие бляшек.

Полученные результаты говорят об адсорбционных свойствах *B. anthracis* на природном цеолитовом сорбенте Айдер-Таузского месторождения, что может быть использовано при профилактических гигиенических мероприятиях по обеззараживанию инфицированных почв.

ЛИТЕРАТУРА

1. Olson K.B. Aum Shinrikyo: once and future threat? // Emerg. Infect. Disease, 1999, V.5, N4, p.513-516.
2. Огарков В.И., Гапочко К.Г. Аэрогенная инфекция. М.: Медицина, 1975, 232 с.
3. Сергеев О.В. Рецепторные взаимодействия вируса и клетки как начальный этап инфицирования // Вопросы вирусологии, 2011, N.4, с.4-8.
4. Поздеев О.К. Медицинская микробиология / Под редакцией акад. РАМН. В.И. Покровского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010, с.593.

SUMMARY

The biological properties of *Bacillus anthracis* - study its adsorption capacity

S.Ibrahimova

*S.Imamaliyev's Azerbaijan Republican
Anti-plague Station, Baku*

The anthrax infection is classified as A. In tactical purposes of highly possible to use, but with low contagious pathogens that cause the lesion. These requirements are met anthrax. Given the relevance of infection in the previously mentioned plan and is an infection that has some importance for public health, it seems particularly relevant finding benign protection from infection. In this regard, the task was to study the adsorption properties *B. anthracis* natural zeolite sorbent. These results suggest an adsorption properties *B. anthracis* natural zeolite sorbent Eider-Tauz field that can be used for preventive hygiene measures for decontamination of infected soil.

Поступила 29.10.2013

ХРОНИКА

О ПРИСУЖДЕНИИ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ ЗА 2013 г.

В 2013 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена "за раскрытие механизмов везикулярного транспорта главной транспортной системы клеток" американским ученым биохимиком Джеймсу Ротману (J.Rothman), генетику Рэнди Шекману (R. Schekman) и физиологу Томасу Зюдхофу (T.Sudhof).

Их исследования позволили прояснить детали механизмов транспорта различных молекул, заключенных в везикулы и, в частности, определить генетическую детерминацию этого процесса и идентифицировать белки, участвующие в этом процессе и его внутри- и межклеточный регуляции.

ISSN 1815-3917

Сдано в набор 27.12.2013. Подписано к печати 20.12.2013.

Распространяется бесплатно.

Тираж 500.