

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2013 г.

*Обзоры*

*А.Д.Алиев*  
Молекулярные маркеры лейкоплакии и прогноз малигнизации.....3

*Оригинальные статьи*

*М.К.Мамедов*  
Влияние вирусных инфекций на развитие онкологических заболеваний, как амбивалентно направленный процесс.....8

*А.А.Шамшиев, Д.Д.Рисалиев*  
Детерминанты заболеваемости населения южных регионов Кыргызской Республики.....11

*С.А.Байрамова, А.А.Гидаятов, Б.И.Садыгов, Х.Г.Гусейнова, Д.С.Мусаев*  
Морфологический статус слизистой оболочки желудка у больных сахарным диабетом 2 типа.....14

*Н.М.Камилова, С.М.Исмаилова*  
Оптимизация тактики ведения беременных с папилломавирусной инфекцией.....16

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 2, 2013

*Reviews*

*A.Aliyev*  
Molecular markers and prognosis of malignant transformation of leukoplakia.....3

*Original articles*

*M.Mamedov*  
Influence of viral infections to development of oncological diseases as a ambivalently directed process.....8

*A.Shamshyev, D.Rysaliyev*  
The determinates of population morbidity in south regions of Kyrgyz Republic.....11

*S.Bayramova, A.Gidayatov, B.Sadygov, Kh.Guseyhova, D.Musayev*  
Morphological status of stomach mucosa at patients with 2nd type diabetes .....14

*N.Kamilova, S.Ismailova*  
Optimizing the management of pregnant women infected with papillomavirus infection.....16

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Молекулярные маркеры лейкоплакии и прогноз малигнизации

А.Д.Алиев

Азербайджанский медицинский университет, Национальный центр онкологии, г.Баку

Лейкоплакия относится к факультативным предопухолевым заболеваниям, характеризуется разной степенью ороговения покровного эпителия, а частота опухолевой трансформации лейкоплакии широко варьирует - от 15 до 75% [1].

Одним из важных молекулярных маркеров малигнизации участков слизистой полости рта с лейкоплакией является определение ploидности ДНК в биоптатах с помощью цитологической денситометрии. Как известно, нарушение ploидности ДНК в клетках является одним из важных критериев малигнизации ткани. Показано, что в предраковых образованиях слизистой полости рта (лейкоплакия и красный плоский лишай) и в клетках с дисплазией всегда повышено содержание ДНК (анеуплоидность), в то время как в нормальных клетках эпителия наблюдается только диплоидность [2].

Еще одним из признаков неопластической трансформации тканей является нарушение механизмов регуляции апоптоза (запрограммированной гибели клеток) - одна из важных (если не самая важная) причин развития злокачественного процесса [3, 4, 5, 6]. Механизм регуляции нормального апоптоза чрезвычайно сложен, поскольку он обусловлен тонким равновесием между усилением и ингибированием биосинтеза множества белков как внутри, так и на поверхности клеток [7, 8, 9, 10].

Среди многих регуляторов апоптоза важен белок сурвивин, который ингибирует апоптоз. В большинстве опухолей обнаружена повышенная экспрессия этого белка, что может указывать на высокую информативность сурвивина как показателя неоплазии. В участках слизистой полости рта с признаками предрака, но без малигнизации, повышенная экспрессия сурвивина была обнаружена лишь в 33% случаев. В то же время при развитии рака в этих участках повышенная экспрессия сурвивина была обнаружена в 100% случаев, а в участках слизистой с предраком, из которых

развился чешуйчатый клеточный рак - в 94% случаев [11]. Авторы исследования полагают, что высокая экспрессия сурвивина в цитоплазме и ядре клеток является ранним признаком канцерогенеза слизистой полости рта и может указывать на высокий риск прогресса предрака в инвазивную карциному [11].

Метилирование генов экзогенными агентами приводит к значительному нарушению экспрессии этих генов [12], поэтому изменение числа метилированных генов может быть важным признаком злокачественной трансформации клеток слизистой полости рта у курящих или жующих табак, поскольку многие компоненты табака являются активными метилирующими агентами [13].

Изменение экспрессии гена p53 обнаруживается в клетках с признаками малигнизации, поэтому важным молекулярным маркером предраковых состояний может быть продукция белка p53 в тканях с подозрением на развитие рака [14]. С использованием молекулярных методов диагностики было показано, что примерно в 90% случаях биопсий слизистой полости рта из пораженных участков изменено содержание p53-белка.

Недавно было показано, что кроме основного онкогена p53 имеются еще несколько гомологичных генов, продукты которых контролируют синтез изоморфных белков альтернативного сплайсинга. Белки этих гомологичных p53 генов имеют чрезвычайно важное значение для клеточного цикла и пролиферации.

Две основных изоформы белков гена p63 - белки TAp63 и дельта-Np63 имеют противоположные функции: белок TAp63 участвует в механизме прерывания клеточного цикла, а белок дельта-Np63 важен для клеточной пролиферации [15]. При иммунохимическом определении продукции указанных белков в клетках слизистой рта с чешуйчатой карциномой было обнаружено, что в клетках карциномы повышена выработка обоих белков по сравнению с неизмененными

клетками слизистой [15]. Более того, при метастазировании малигнизированных клеток в них начинают синтезировать и другие изоформы белков гена p53, а увеличение синтеза разных изоформ белков этого гена может указывать на плохой прогноз в отношении развития метастазов.

Экспрессия другого гена - TP73, который также гомологичен гену p53, изменяется при малигнизации эпителиальной дисплазии слизистой полости рта. Эти изменения могут быть связаны с дифференциацией чешуйчатого эпителия, указывать на ранние проявления канцерогенеза и служить одним из ранних тестов плохого прогноза дисплазии эпителия очагов поражения слизистой полости рта [16].

Еще один из гомологичных генов p53 - ген p53R2 кодирует синтез белка, который участвует в репарации молекул ДНК. Yamamoto et al. (2003) показали, что экспрессия гена p53R2 исключительно важна для слизистой оболочки полости рта, а увеличение его экспрессии может указывать как на дисплазию, так и на чешуйчатую клеточную карциному: экспрессии p53R2 не было обнаружено ни в одном из 10 образцов нормального слизистого эпителия, а в 21% образцов дисплазии и 52% образцов чешуйчатой клеточной карциномы экспрессия этого гена была повышена [17]. В то же время, не совсем ясно, для чего определять экспрессию гена p53R2, если экспрессия основного онкогена p53 также изменяется аналогично.

Как известно, для нормальной функциональной активности клеток при пролиферативных процессах имеется система регуляции биосинтеза целого ряда белков цитоскелета, а нарушение биосинтеза таких белков является одним из признаков злокачественности. Важным и достаточно ранним по времени показателем риска малигнизации очагов лейкоплакии слизистой оболочки полости рта является увеличение экспрессии около 18 генов молекулярных компонентов цитоскелета в клетках такой слизистой, что даже выше, чем при чешуйчатой клеточной карциноме [18]. Например, при малигнизации клеток и последующей инвазии раковых клеток в них начинает экспрессироваться ген матричной металлопротеазы-9 (ММП-9), причем в превращении профермента ММП-9 в активную металлопротеиназу участвует активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) [19].

Ответ большинства клеток на стрессовую ситуацию (в широком смысле слова) обычно связывают с увеличением биосинтеза белков теплового шока, особенно HSP70. Удивительно, но био-

синтез HSP70 в клетках лейкоплакии слизистой полости рта значительно выше, чем в клетках красного плоского лишая, которые подвержены значительно большей морфологической трансформации [20]. Авторы полученных данных объясняют такое отличие в биосинтезе HSP70 большей активностью пролиферативных процессов в очагах лейкоплакии, чем в очагах красного плоского лишая.

У пациентов с чешуйчатой клеточной карциномой, начиная со II стадии заболевания изменяется содержание гликозилированных белков не только в самих опухолевых клетках, но и в крови и в мембранах эритроцитов. Причем содержание гликозилированных конъюгатов в сыворотке крови и в опухолевой ткани у таких пациентов с чешуйчатой клеточной карциномой увеличивается пропорционально стадии заболевания, а в мембранах эритроцитов их содержание, наоборот, снижается [21]. Это может быть еще одним подтверждением системности нарушений в организме при заболевании лейкоплакией слизистой полости рта.

Предраковые состояния слизистой полости рта этиологически и биологически связаны с первичной опухолью, которая чаще всего чувствительна к ретиноидам. Именно с этим связано широкое использование ретиноидов в качестве терапевтических средств при терапии раковых заболеваний слизистой не только ротовой полости [22].

Ретиноиды, как известно, модулируют уровень биосинтеза мРНК и белка гена p53 в клетках опухолей. Интересно отметить, что обнаружена прямая корреляция между уровнем p53-белка и резистентностью к ретиноидам малигнизированных клеток слизистой полости рта, однако механизм такой связи не совсем ясен. В то же время, показано, что канцерогенные факторы табака действуют не как мутагены, а как метилирующие факторы непосредственно генов рецепторов ретиноидов в клетках слизистой, что приводит к ингибированию экспрессии этих рецепторов [22].

Предполагается, что алкоголь также действует на систему ретиноидов и их рецепторов, хотя это действие выражается по-разному на метаболизме ретиноидов и изоформы их клеточных рецепторов. Основные места "диверсии" алкоголя - изменение ферментных систем метаболизма ретиноидов (в первую очередь систем цитохрома P450) и ингибирование экспрессии изоформ рецепторов ретиноидов, хотя точные механизмы действия алкоголя неизвестны [22]. Однако уже

перечисленного достаточно, чтобы понять существенно синергичное действие табакокурения и алкоголя на слизистую дыхательно-пищеварительного тракта.

В механизмах туморогенеза важную роль играет изменение проницаемости клеток, которая, как известно, зависит от липидного состава клеточных мембран. Проницаемость мембран клеток слизистой оболочки полости рта у пациентов с лейкоплакией более высока по сравнению с клетками нормальной слизистой. При этом у пациентов с лейкоплакией общее количественное содержание липидов и качественный липидный состав мембран как неизменных клеток слизистой, так и клеток на участках с лейкоплакией отличается от липидного состава клеток нормальной слизистой полости рта [23]. В опухолевых клетках слизистой полости рта содержание общего и этерифицированного холестерина заметно выше, чем в нормальных клетках слизистой, а содержание свободных жирных кислот и фосфолипидов, наоборот, заметно понижено [24]. Более того, эти же исследователи обнаружили значительное снижение концентрации основного эндогенного антиоксиданта - витамина Е в малигнизированных клетках по сравнению с неизменными клетками слизистой оболочки полости рта.

Важность нормального биосинтеза мембранных липидов для клеток слизистой рта была подтверждена оригинальными экспериментами в клеточных культурах с использованием церуленина - белка, который принимает участие в регуляции биосинтеза ряда мембранных липидов: чем существеннее нарушения в составе клеточной мембраны, тем больше церуленин ингибирует биосинтез жирных кислот. Более того, Guo et al. (2003) показали, что церуленин значительно ингибирует биосинтез жирных кислот в клетках чешуйчатой карциномы и почти не оказывает влияния на биосинтез жирных кислот в клетках нормальной слизистой [16].

Для процессов окисления-восстановления в клетках чрезвычайно важна активность глутатион-S-трансферазы (GST), ген которой полиморфен. При воздействии на слизистую оболочку полости рта различных экзогенных соединений (табак, алкоголь и пр.) активность разных изоформ GST изменяется по-разному. Sikdar et al. (2004) показали, что у курящих табак из четырех изоформ GST только генотип GSTM3 (A/A) указывает на повышенный риск трансформации лейкоплакии в злокачественное новообразование [17]. В связи с этим определение генотипа изоформ GST

предлагается авторами в качестве молекулярного маркера малигнизации при заболевании лейкоплакией слизистой оболочки полости рта.

Как известно, инвазивность малигнизированных клеток связана с нарушением адгезивных свойств и механизмов адгезии для таких клеток. Клеточная адгезия во многом обусловлена наличием на поверхности клеток сложных белков семейства кадхеринов - трансмембранных гликопротеидов массой около 120 кДа. Ряд исследователей полагает, что нарушение экспрессии кадхеринов тесно связано с канцерогенезом. Для чешуйчатой клеточной карциномы слизистой полости рта показано нарушение регуляции экспрессии кадгерина Р. Снижение экспрессии этого трансмембранного гликопротеида или полное ее отсутствие указывает на агрессивность клеток карциномы с точки зрения их инвазивности и плохой прогноз для таких больных [27].

Изменяется экспрессия и другого белка адгезии - моэзина, который участвует в межклеточном взаимодействии. Обычно в нормальных клетках слизистой моэзин обнаруживается только на их поверхности. Показано, что в отличие от клеток нормальной слизистой, в которых моэзин обнаруживается на наружной поверхности мембран, в клетках чешуйчатой карциномы слизистой полости рта этот белок обнаруживается только в цитоплазме [28]. При этом в клетках чешуйчатой карциномы резко изменяется и содержание матриксного белка - гиалуронана, который, как предполагается, является промотором роста и миграции раковых клеток. Более того, в плохо дифференцированных опухолях содержание этого белка заметно снижено, что является плохим прогнозом выживаемости больных с таким заболеванием [29].

Признаком ранней прогрессии патологических клеток слизистой оболочки полости рта может быть и нарушение экспрессии циклин-зависимых киназ, которые играют важную роль в регуляции клеточного цикла. Так, продукция одного из белков этого типа - белка p21 повышается при пролиферации, а продукция белка p27 повышается при клеточной дифференцировке, что указывает на тонкую регуляцию процессов клеточного цикла с участием этих киназ, а нарушение соотношения в их активности может быть важным критерием признаков канцерогенеза слизистой оболочки полости рта [30].

К числу ранних маркеров неопластической трансформации в слизистой оболочке полости рта можно отнести и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) [31]. На ранних стадиях

малигнизации чешуйчатой клеточной карциномы слизистой оболочки полости рта значительно увеличивается экспрессия EGFR, причем время с момента начала малигнизации пропорционально сверхэкспрессии этого важного белка на поверхности клеточных мембран [32].

Другие белки - семейство ламининов, которые синтезируются в базальных мембранах клеток СОПР, также могут быть ранними маркерами злокачественной трансформации слизистой оболочки полости рта. Показано, что увеличение экспрессии одного из семейства этих белков - ламинина-5-гамма-2 в поврежденных участках слизистой оболочки полости рта, как правило, указывает на высокий риск малигнизации очагов поражения [33].

Нарушение биосинтеза ряда коллагеновых белков, которые важны для адгезии кератиноцитов и их подвижности, как правило, также указывает на нарушение механизмов адгезии клеток. При инвазивных формах злокачественной трансформации эпителия слизистой оболочки полости рта начинает увеличиваться экспрессия одной из форм коллагеновых белков - коллагена XVII, и увеличение экспрессии этого белка может указывать на ранние признаки прогрессии опухоли, а экспрессия других белков еще может не нарушаться [34]. В то же время, снижение экспрессии коллагена XVII на ранних стадиях канцерогенеза слизистой может указывать на нарушение механизмов адгезии кератиноцитов к базальной мембране, и при этом, вероятно, нарушается не только экспрессия, но и функции других белков, имеющих отношение к механизмам адгезии и миграции кератиноцитов [34, 35].

При наличии участков лейкоплакии в ротовой полости прогноз заболевания в значительной степени зависит от того, на каком участке слизистой полости рта располагается очаг поражения. Так, лейкоплакия на участках щек и прилегающих к ним участках слизистой в 96% случаев является доброкачественным образованием. Напротив, только около 32% площади слизистой с лейкоплакией под языком могут быть доброкачественными образованиями, в то время как 31% площади являются карциномой *in situ* и 37% - инвазивной карциномой [36]. Другие участки слизистой полости рта также могут проявлять высокую степень малигнизации, особенно при кандидальной лейкоплакии и лейкоплакии, которая клинически характеризуется серыми или белыми бляшками: в 7-13% таких случаев заболевания лейкоплакией слизистой оболочки полости рта наблюдается прогрессирующее в карциному.

В общем случае с точки зрения природы предраковых состояний нелеченную лейкоплакию с большой долей вероятности можно считать признаком малигнизации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бочарова О.А., Пожарицкая М.М., Чекалина Т.Л. и соавт. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: патогенез и возможности коррекции фитоадаптогеном // Бюлл.экспер.биол.-2004.-т.138, №12.-С.652-657;
2. Femiano I F., Scully C. DNA cytometry of oral leukoplakia and oral lichen planus // Oral Med. Pathol. Oral. Cir. Bucal.-2005.-Vol.10.-P.E9-E14.
3. Фильченков А.А. Современные представления о роли апоптоза в опухолевом росте и его значении для противоопухолевой терапии // Экспер. онкол.-1998.-т.20.-С.259-270.
4. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак // Киев.-Морион.-1999.-184С.
5. Абраменко И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // Вопросы онкологии.-2003.-т.49, №1.-С.21-30.
6. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза (под ред. акад. РАМН Ю.Л.Шевченко) // М.-Издательство "ГЭОТАР-МЕД".-2004.-222С.
7. Ярили А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целом организме // Пат. физиол. exper. тер.-1998.-т.2.-С.38-48.
8. Белушкина Н.Н., Белецкий И.П. Молекулярно-медицинские аспекты клеточной гибели // В книге "Введение в молекулярную медицину" (под ред. М.А.Пальцева).-М.-Медицина.-2004.-С.414-445.
9. Пальцев М.А. (под редакцией). Введение в молекулярную медицину // М.-Медицина.-2004.-496С.
10. Раппопорт Е.М., Сапотько Ю.Б., Пазынина Г.В. и соавт. Участие сигнальных макрофагальных лектинов в фагоцитозе апоптотических телец // Биохимия.-2005.-т.70, вып.3.-С.406-415.
11. Lo Muzio L., Pannone G., Leonardi R. et al. Survivin, a potential early predictor of tumor progression in the oral mucosa // J. Dent. Res.-2003.-Vol.82, №11.-P.923-928.
12. Лихтенштейн А.В., Киселева Н.П. Метилирование ДНК и канцерогенез // Биохимия.-2001.-т.66, №3.-С.293-317.
13. Kulkarni V., Saranath D. Concurrent hypermethylation of multiple regulatory genes in chewing tobacco associated oral squamous cell carcinomas and adjacent normal tissues // Oral Oncol.-2004.-Vol.40, №2.-P.145-153.
14. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия.-2000.-т.65.-С.5-33.
15. Forschimi M.P., Gaiba A., Cocchi R. et al. Pattern of p63 expression in squamous cell carcinoma of the oral cavity // Virchows Arch.-2004.-Vol.444, №4.-P.332-339.
16. Chen Y.-K., Hsue Sh.-S., Lin L.-M. p73 Expression for human buccal epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma: does it correlate with nodal status of carcinoma and is there a relationship with malignant change of epithelial dysplasia? // Head Neck.-2004.-Vol.26, №11.-P.945-952.
17. Yamamoto S., Kawasaki G., Yoshitomi I., Mizuno A. Expression of p53R2, newly p53 target in oral normal epithelium epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma // Cancer Lett.-2003.-Vol.190, №2.-P.233-243.
18. Odani T., It D., Li M.H. et al. Gene expression profiles of oral leukoplakia and carcinoma: genome-wide comparison analysis using oligonucleotide microarray technology // Int. J. Oncol.-2006.-

Vol.28.-P.712-717.

19. Beppu M., Ikebe T., Shirasuna K. The inhibitory effects of immunosuppressive factors, dexamethasone and interleukin-4, on NF-kappa-mediated protease production by oral cancer // *Biochim. Biophys. Acta.*-2002.-Vol.1586, №1.-P.11-22.

20. Seoane J., Ramirez J.R., Romero M.A. et al. Expression of heat shock protein (HSP70) in oral lichen planus and non-dysplastic oral leukoplakia // *Clin Otolaryngol Allied Sci.*-2004.-Vol.29, №2.-P.191-196.

21. Manoharan S., Padmanadhan M., Kalajiappan K. et al. Analysis of glycoconjugates in patients with oral squamous cell carcinoma // *Clin. Chim. Acta.*-2004.-Vol.339, №1.-P.91-96.

22. Bergheim I., Wolfgarten E., Bollschweiler E. et al. Role of retinoic acid receptors in squamous-cell carcinoma in human esophagus // *J. Carcinogen.*-2005.-Vol.4, №1.-P.20-26.

23. Banoczy J., Squier C.A., Kremer M. et al. The permeability of oral leukoplakia // *Eur. J. Oral Sci.*-2003.-Vol.111, №4.-P.312-315.

24. Kolanjiappan K., Ramachandran C.R., Manoharan S. Biochemical changes in tumor tissues of oral cancer patients // *Clin. Biochem.*-2003.-Vol.36, №2.-P.61-65.

25. Guo Ch.-B., Cui N.-H., Yu G.-Y. et al. Effects of cerulenin on the endogenous fatty acid synthetic activity in squamous cell carcinoma of the oral cavity // *J. Oral Maxillofac. Surg.*-2003.-Vol.61, №8.-P.909-912.

26. Sikdar N., Paul R.R., Roy B. Glutathione S-transferase M3 (A/A) genotype as a risk factor for oral cancer and leukoplakia among Indian tobacco smokers // *Int. J. Cancer.*-2004.-Vol.109, №1.-P.95-101.

27. Lo Muzio L., Campisi G., Farina A. et al. P-cadherin expression and survival rate in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study // *BMC Cancer.*-2005.-Vol.5, №6.-P.63-72.

28. Kobayashi H., Sagaro J., Masumoto J. Shifts in cellular localization of moesin in normal oral epithelium, oral epithelial dysplasia, verrucous carcinoma and oral squamous cell carcinoma // *J. Oral Pathol. Med.*-2003.-Vol.32, №7.-P.344-349.

29. Kosunen A., Ropponen K., Kellokoski J. et al. Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma // *Oral Oncol.*-2004.-Vol.40, №3.-P.257-263.

30. Choi H.-R., Tucker S.A., Huang Z. et al. Differential expressions of cyclin-dependent kinase inhibitors (p27 and p21) and their relation to p53 and Ki-67 in oral squamous tumorigenesis // *Int. J. Oncol.*-2003.-Vol.22, №2.-P.409-411.

31. Дигтярь А.В., Киселев С.М., Макаров В.А., Луценко Е.В.,

Попова О.Н., Фельдман Н.Б., Посыпанова Г.А., Луценко С.В., Северин С.Е. Фрагменты рецепторсвязывающих участков ЭФР и ТФР- человека - эффективные векторы для создания противоопухолевых препаратов с избирательным действием // *Вестник НИИ молекулярной медицины.*-2005.-Вып.5.-С.51-61.

32. Hsu E.R., Anslyn E.V., Dharmawardhane S. et al. A far-red fluorescent contrast agent to image epidermal growth factor receptor expression // *Photochem. Photobiol.*-2004.-Vol.79, №3.-P.272-279.

33. Nordemar S., Hogmo A., Lindholm J. et al. Laminin-5 gamma 2: a marker to identify oral mucosal lesions at risk for tumor development? // *Anticancer Res.*-2004.-Vol.23, №12.-P.4985-4989.

34. Parikka M., Kainulainen T., Tasanen K. et al. Alterations of collagen XVII expression during transformation of oral epithelium to dysplasia and carcinoma // *J. Histochem. Cytochem.*-2003.-Vol.51, №7.-P.921-929.

35. Poomsawat S., Whawell S.A., Morgan M.J. et al. Scatter factor regulation of integrin expression and function on oral epithelial cells // *Arch. Dermatol. Res.*-2003.-Vol.295, №6.-P.63-70.

36. Schell H., Schonberger A. Zur Lokalisationshaufigkeit von benignen und prakanzerösen Leukoplakien und von Karzinomen in der Mundhöhle // *Z. Hautkr.*-1987.-Bd.62.-S.798-804.

## SUMMARY

### Molecular markers and prognosis of malignant transformation of leukoplakia

A. Aliyev

*Azerbaijan Medical University, National Center of Oncology, Baku*

Leukoplakia refers to an optional precancerous disease characterized by varying degrees of keratinization of the surface epithelium, and the rate of malignant transformation of leukoplakia varies widely.

In general, the nature of untreated precancerous leukoplakia with a high degree of probability can be considered a sign of malignancy.

Поступила 11.01.2013

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Влияние вирусных инфекций на развитие онкологических заболеваний, как амбивалентно направленный процесс

**М.К.Мамедов**

Национальный центр онкологии, г.Баку

Многолетний клинический опыт, накопленный в области наблюдения за онкологическими больными, инфицированными разными патогенными для человека вирусами, позволяет полагать, что характер, как и итог влияния различных вирусных инфекций на течение онкологических заболеваний (ОЗ) неоднозначен и зависит не только от видовой принадлежности вызвавшего инфекцию вируса и его вирулентности и реактивности организма и его общей и специфической резистентности к конкретной инфекции, но и от целого ряда превходящих обстоятельств и даже условий, в которых протекают эти инфекции [1, 2].

Взяв за основу феноменологию такого влияния, можно говорить как об отрицательном влиянии вирусной инфекции, когда ее течение отягощает течение онкологического заболевания, так и о ее положительном влиянии, в силу которого онкологические заболевания у инфицированных больных приобретают более благоприятное для больного течение [3].

Разумеется, что наиболее важное клиническое значение несомненно имеют ситуации, при которых протекающие у онкологических больных широко распространенные вирусные инфекции оказывают на течение онкологических заболеваний отрицательное влияние.

Заметим, что представления о возможности подобного влияния вирусных инфекций на опухолевый процесс также сформировались на основе значительного числа клинических наблюдений за онкологическими больными, у которых протекали различные вирусные инфекции, и когда из-за наличия последних их состояние заметно ухудшалось. Сегодня в целом ряде клинических наблюдений показано, что отрицательное влияние на течение онкологических заболеваний могут оказывать, как минимум герпетические ин-

фекции и трансфузионные вирусные гепатиты [4, 5].

Однако, не останавливаясь здесь на причинах, предопределяющих отягощающее влияние вирусных инфекций на течение и прогноз онкологических заболеваний, ранее детально рассмотренных в наших предыдущих публикациях, ниже мы коснемся менее известного аспекта этой проблемы, а именно позитивного в отношении онкологических больных влияния вирусных инфекций на развитие опухолевых процессов.

Гипотеза о возможном положительном влиянии вирусных инфекций на течение злокачественных опухолей возникла в связи с появлением еще в начале нашего столетия сообщений об эмпирических наблюдениях отдельных случаев торможения, стабилизации и даже регрессии опухолевого процесса после перенесения онкологическими больными естественных инфекций (и в том числе вирусных) или после их вакцинации [3].

Первое из предположенных объяснений таких наблюдений исходило из обнаруженных в экспериментах онкотропности некоторых вирусов и их способности инфицировать и разрушать опухолевые клетки (вирусиндуцированный онколиз). Эти данные послужили, в дальнейшем, поводом для изучения возможности использования таких вирусов для лечения онкологических заболеваний (виротерапия).

Однако клинические испытания этого метода, в ходе которых использовались вирусы гриппа, паротита, энтеровирусы, вирус осповакцины и некоторые другие, не оправдали ожиданий. Оказалось, что виротерапия нередко сопровождается не только осложнениями инфекционного (развитие заболеваний) и аллергического характера, но и ускорением роста опухоли и учащением развития ее рецидивов и метастазов. Лишь в

отдельных наблюдениях при использовании апатогенных энтеровирусов человека в комбинации с хирургическим лечением и химиотерапией отмечался определенный положительный клинический эффект.

В то же время, детальное изучение вирусиндуцированного онколиза привело к обнаружению феномена постонколитической иммуностимуляции, выражающегося в усилении специфического противоопухолевого иммунитета после деструкции опухолевых клеток вирусом, по-видимому, за счет повышения иммуногенности их антигенов.

В экспериментах подобная стимуляция наиболее отчетливо проявлялась при использовании тех вирусов, морфогенез которых сопровождался почкованием и включением в состав их суперкапсидов мембранных антигенов клетки, включая опухолеассоциированные антигены. Это, в свою очередь, показало, что как и в случае с нормальными клетками, инфицирование опухолевых клеток вирусами также приводит к изменению иммуногенных свойств их трансплантационных антигенов, что, в конечном итоге, ведет к активации иммунологически обусловленных механизмов противоопухолевой защиты организма.

Эти факты легли в основу второй гипотезы, предложенной для объяснения положительного влияния некоторых вирусных инфекций на течение онкологических заболеваний, сторонники которой причину такого влияния видели в стимуляции опухолеспецифического противоопухолевого иммунитета за счет повышения иммуногенных свойств опухолевых клеток, инфицированных вирусом.

Открытие в экспериментах феномена стимуляции противоопухолевого иммунитета в результате обусловленного вирусами повышения иммуногенности опухолевых клеток и их фрагментов послужило мотивом для изучения возможностей его применения в терапевтических целях путем использования лизатов аутологических клеток опухоли (например, полученных из операционного материала) инфицированных вирусами вне организма и, тем самым положило новое направление в иммунотерапии опухолей, в соответствии с разработанным в 1965 г. Г.Я.Свет-Молдавским, принципом искусственной ксеногенной гетерогенизации опухолей [3].

Однако результаты клинических испытаний эффективности попыток стимулировать противоопухолевый иммунитет путем индукции в опухолевых клетках новых антигенов посредством вирусов, по сути, представляющих собой част-

ный случай специфической иммунотерапии опухолей, показали, что такой подход дает ощутимые положительные результаты только при сочетании с другими, традиционными методами лечения и, сам по себе, не способен обеспечивать получение положительного эффекта, способного удовлетворить клиницистов. Исключение составили лишь единичные случаи кратковременной регрессии или стабилизации опухолевого процесса и непродолжительное торможение метастазирования, которые, однако, не оказывали достоверного положительного влияния на прогноз онкологических заболеваний.

Третья точка зрения связывала случаи регистрации положительного влияния вирусной инфекции на течение онкологических заболеваний со способностью вирусов выступать в роли неспецифических модуляторов реактивности организма и, в том числе, тех ее звеньев, которые ответственны за его противоопухолевую защиту. Так, к примеру, некоторые апологеты этих воззрений апеллировали к важному значению лихорадочной реакции, сопровождающей развитие инфекционного процесса и гипертермии, за счет которых тормозится синтез ДНК и снижается скорость размножения опухолевых клеток, что, соответственно, ведет к замедлению опухолевого роста. Между тем, подобная трактовка не давала удовлетворительного объяснения положительному влиянию вирусной инфекции на течение опухолевого процесса в случаях, когда ее развитие не сопровождается ощутимым подъемом температуры.

Другие сторонники этой гипотезы более вероятным в реализации позитивного влияния вирусных инфекций на течение онкологических заболеваний считают неспецифическое иммуномодулирующее воздействие вирусов. Исходя из этой посылки, они рассматривают вирусы как иммуномодуляторы широкого спектра активности и, в том числе, мощные индукторы синтеза интерферона, который, как известно, играет далеко не последнюю роль в противоопухолевой резистентности организма.

Однако специальные исследования показали, что вирусы как неспецифические иммуномодуляторы по своей эффективности не имеют существенных преимуществ по сравнению с иммуномодуляторами бактериальной или иной природы. Более того, в рамки этой концепции не укладывались данные о том, что, по крайней мере, в некоторых ситуациях вирусные инфекции могут оказывать на развитие злокачественных опухолей прямо противоположное воздействие. К этому



надо добавить и то, что, как уже упоминалось, к началу 80-х годов были получены факты, свидетельствующие о наличии у многих вирусов иммунодепрессивных свойств, не позволяющих однозначно считать их универсальными иммуностимуляторами [6].

Таким образом, вопрос о механизмах положительного влияния вирусных инфекций на течение онкологических заболеваний пока не может считаться окончательно решенным.

В то же время, накопленный фактический материал свидетельствует о реальной способности, по крайней мере, некоторых вирусов на определенном этапе инфекционного процесса стимулировать противоопухолевую защиту организма, вызывая, пусть даже непродолжительное, но достоверное замедление процессов роста опухоли и их метастазирования.

Такая способность, обнаруженная, например, у энтеровирусов, хотя и нуждается в обстоятельном изучении, но уже сегодня указывает на принципиальную возможность применения их в качестве противоопухолевых агентов на правах одного из дополнительных факторов воздействия на неопластический процесс в сочетании с другими, уже оправдавшими себя, методами лечения ОЗ.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова и Н.В.Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009, 472 с.;
2. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2005, N.1, с.110-119;
3. Мамедов М.К. Вирусные инфекции, как фактор, влияющий на течение онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2005, N.2, с.11-16;
4. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 187 с.;
5. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Влияние вирусных инфекций на течение онкологических заболеваний. // Азерб. мед. Ж., 1990, N.12, с.54-58;
6. Чумаков П.М., Морозова В.В., Бабкин И.В. и др. Онколитические энтеровирусы. // Молекулярная биология, 2012, N.5, с.712-725.

## **SUMMARY**

### **Influence of viral infections to development of oncological diseases as a ambivalently directed process**

**M.Mamedov**

*National Center of Oncology, Baku*

The authors discussed problem connected with possibility viral infections negatively and positively influenced to course and prognosis of oncologic diseases and presented data demonstrated that several viral infections can be used in therapy of oncologic diseases.

Поступила 03.03.2013

---

## Детерминанты заболеваемости населения южных регионов Кыргызской Республики

А.А.Шамшиев, Д.Д.Рисалиев

Джалал-Абадская областная больница, Кыргызская Государственная медицинская академия им.И.К.Ахунбаева, Кыргызстан

**ВВЕДЕНИЕ.** Усиливающиеся в обществе процессы дифференциации затрагивают важнейшие функции семьи: репродуктивную, экономическую, медицинскую. Когда семья оказывается в тисках нищеты, их права на выживание, рост и развитие оказываются под угрозой, в свою очередь, плохое здоровье и бедность взаимосвязаны [1, 5].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Материалы получены в процессе социологического исследования и анализа статистических и собственных данных по заболеваемости населения южных регионов Кыргызстана, которые по медико-демографическим и социальным характеристикам несколько отличаются от остальных территорий страны. В работе использованы клинические, эпидемиологические, социально - демографические, биостатистические методы исследования.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** От радикальных перемен в постсоветском пространстве наиболее пострадали страны не обеспеченные ресурсами. Проблемы бедности нарастали и приобрели наиболее актуальный характер. Стратегия развития Кыргызстана, утвержденная постановлением Правительства Кыргызской Республики № 431 от 04.07.2009 г. предусматривает значительные вложения средств на повышения уровня медицинской помощи населению. Однако в реальных масштабах сохраняются не решенные проблемы здравоохранения, связанные с уровнем бедности населения.

Бедность влияет на положение довольно большого количества различных категорий населения [1].

К этим категориям, прежде всего, относятся дети, женщины, инвалиды, пенсионеры, престарелые, многодетные семьи, одинокие. Болезни, обусловленные с социально-экономическими проблемами выросли по всем показателям в т.ч. и по показателю смертности. По оценкам Всемирного Банка в наиболее бедных странах, в т.ч и Кыргызстан, средства которые могли быть потрачены на развитие здравоохранения, образования и инфраструктуру, расходуются на погаше-

ние государственного долга. Когда семья оказывается в тисках нищеты, наиболее затронутыми и уязвимыми оказываются самые младшие ее члены - их права на выживание и развитие оказываются под угрозой. Бедные и необразованные родители не знают, как обеспечить оптимальный уход за детьми, что увеличивает риск заболеваний и смертности. Недоедание как следствие и причина нищеты оказывает особенно сильное воздействие на детей младше 2-х лет и наносит необратимый ущерб их физическому и умственному развитию. Живущие в нищете и плохо питающиеся дети с большей вероятностью заражаются респираторными инфекциями, диареей и другими болезнями, которые можно было избежать с экономическим ростом. Хотя в последние годы наметились некоторые положительные тенденции в экономике, но след влияния предыдущих лет характеризует высокая хроническая патология, инвалидность и недоступность, для отдельных категорий населения, качественных медицинских услуг [2].

Кыргызстан, по классификации Комитета содействия развитию входит в страны с низким уровнем дохода, при котором возникают порой непреодолимые проблемы для населения по различным критериям:

- бедные население подвержены болезням из-за затруднения доступа к чистой воде и средствам гигиены, безопасному жилищу, медицинской помощи, информации о профилактики и достаточному питанию;

- среди населения повышается уязвимость;

- бедным слоям населения становится недоступным не только квалифицированная медицинская помощь, но и объем даже гарантированной первичной медико-санитарной помощи;

- необходимость покрыть расходы по болезни приводит семью в отдельных случаях, к долговой ловушке;

- тяжелая болезнь одного из членов семьи (добытчика) оборачивается полнейшим обнищанием, дети лишаются самых примитивных услуг [1, 2]. Уровень доходов населения республи-

лики зависит от регионального проживания. По данным Национального статистического комитета [3] уровень потребительской корзины населения южных регионов значительно ниже (48,1 долл.) среднего уровня по стране, что даже не может обеспечить минимальный набор медицинских услуг [2]. МЗ КР отмечает, что в самой бедной квинтильной группе уровень наличных выплат на медицинские услуги, как доля от средств домашнего хозяйства, снизилась с 7,1% до 4,4%, а во втором беднейшем квантиле - с 5,5% до 2,9%. Минимальный потребительский бюджет по отдельным социально-демографическим группам населения составляет от 52,75 до 57,0 долл. США. Бедность - независимо от того, определяется ли она уровнями доходов, социально - экономическим положением, условиями жизни или уровнем образования - является крупнейшим детерминантом плохого здоровья [2]. Индикаторный показатель здоровья от социально обусловленных заболеваний - смертность населения, является важной проблемой здравоохранения. Главными причинами смертности в южных регионах страны остаются болезни системы кровообращения, по удельному весу приходится на эти заболевания 49,0%, на внешние причины смерти - 10,0%, болезни органов дыхания - 8,8%, новообразования - 8,2%, болезни органов пищеварения - 6,9%, инфекционные и паразитарные болезни - 2,7%.

Показатель материнской смертности по южному региону высокий и составляет 69,1 на 100 тыс. живорожденных, младенческая смертность - 24,2 на 1000 родившихся живыми, что значительно выше показателей не только Европейских стран, но и некоторых стран СНГ.

За последние годы заболеваемость детей всех возрастных групп выросла. Число здоровых детей в южных регионах колеблется от 3,0 % до 8,0 %. Темпы роста хронической патологии среди детей и подростков в 1,5-2 раза выше по сравнению с другими возрастными группами. Доля девочек страдающих гинекологическими заболеваниями колеблется от 4,3% до 26,4%, изменилась структура заболеваемости в сторону увеличения более тяжелых эндокринных нарушений, отмечается тенденции к хронизации гинекологической патологии. Профилактика гинекологической заболеваемости детям и подросткам в южных регионах, с учетом особенностей патологии, за последние 20 лет проводилась на крайне низком уровне. Начавшиеся процессы деселерации и ретардации сопровождается снижением средних значений роста-весовых показате-

лей. Процессы деселерации и ретардации коснулись и полового развития: возраст менархе снизился с 13 до 12,5 лет, рост эндокринной патологии, в частности заболеваний щитовидной железы, особенно у девушек вызвал параллельный рост патологии репродуктивной системы [3, 4, 5]. Уровень показателей общей заболеваемости почти на треть определялись болезнями зарегистрированными у детей и подростков, которые формировались на три четверти (74,5%) новыми случаями заболеваний и только четвертая её часть - за счет известных ранее, т.е. хронических заболеваний (25,5%). У детей и подростков новые случаи заболеваний регистрировались почти в 2 раза чаще, чем у взрослого населения.

Наиболее адекватно реагирующих на социальные условия населения занимают кишечные антропонозы, для профилактики которых необходимо устойчивое обеспечение доброкачественной питьевой водой [6, 7, 8]. Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из актуальных проблем здравоохранения Кыргызстана. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями не установленной этиологии в 2001 году составила 190,1 на 100 тыс. населения. Этиологическая структура ОКИ не установленной этиологии включая также малоизученные патогены, не расшифровываются, лабораторная диагностика не эффективна, особенно в регионах. Частота обнаружения рота вирусов человека группы А у детей с острыми кишечными инфекциями и здоровых лиц составила 2,5-7%. Выявлена здоровое бессимптомное носительство ротавируса человека группы А

Наиболее часто этиологическим агентом ОКИ у детей раннего возраста являются условно-патогенные бактерии (энтеропатогенная кишечная палочка, *Citrobacter* и *St.aureus*). Высокая активность водного пути передачи кишечных инфекций подтверждалась значительной контаминацией воды открытых водоемов и сточных вод энтеротропными вирусами: неполиоэнтеровирусами, ротавирусами. Выявлена корреляция между уровнем циркуляции энтеровирусов среди людей и распространенностью их в водных объектах. Изучение структуры детской летальности от инфекционной патологии за последние годы показал, что основной удельный вес при этом занимают острые кишечные инфекции - 40,9-61,2%, в зависимости от периода года, опережая все другие нозологии. Среди летальности от ОКИ ведущее место занимают ОКИ не установленной этиологии - 43,4%.

Южные регионы, как в целом Кыргызстан,

имеет достаточные ресурсы питьевой воды, но при этом проблема воды и водоснабжения, особенно в сельской местности, до сих пор является актуальной. Источники централизованного водоснабжения в 8,2% не имеют полного комплекса очистных сооружений, на 66,1% водопроводных станциях не оборудованы обеззараживающие установки, 46% не имеют зон санитарной охраны.

Качество водопроводной воды не всегда соответствует нормативным требованиям. По физико-химическому составу 3,8% проб воды не соответствует санитарно-гигиеническим нормам, 15% - по бактериологическим показателям. Эпидемические вспышки кишечных инфекций, причем крупные, возникают периодически с интервалами 5-10 лет. При эпидемической вспышке брюшного тифа, связанная с загрязнением воды канализационными стоками в 1998 году в Ошской области (южный регион КР) заболело 1210 человек, на ликвидацию которой затрачено более 5 млн. сомов (104,2 тыс долл. США). Эпидемические вспышки кишечных заболеваний зарегистрированы в Араванском, в Кара-Суйском, Ноокатском районах, гг.Ош и Майлуу-Суу. Основными источниками загрязнения питьевой воды являются промышленные, коммунально-бытовые сточные воды и стоки сельскохозяйственных объектов.

**ВЫВОДЫ.** Взаимосвязь здоровья отдельных людей и благополучие общества в целом является основополагающим принципом общественного здравоохранения. Здоровье воспринимается потребителями медицинских услуг как результат затраченных усилий и вложенных средств. Когда семья оказывается в тисках нищеты, наиболее затронутыми и уязвимыми оказываются самые младшие ее члены - их права на выживание, рост и развитие оказываются под угрозой. Бедные и необразованные родители не знают, как обеспечить оптимальный уход за детьми, что увеличивает риск заболеваний и смертность. При бедности снижается эффективность медицинских услуг, приводит к недостаточному межсекторальному

сотрудничеству в области профилактики заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Марк Данзон "Бедность и здоровье: фактические данные и деятельность в Европейском Регионе ВОЗ; Документ Европейского Регионального Комитета на 52 сессии, Копенгаген, 16-19 сентября 2002 год"
2. Whitehead M., Daylrgen G. Европейские стратегии по преодолению социального неравенства в отношении здоровья. ВОЗ, 2007, ч.2., 143 с.
3. Национальный статистический комитет: экспресс-информация, январь 2011 г.
4. Шарапова, О.В. О мерах по улучшению охраны здоровья детей / О.В.Шарапова // Педиатрия, 2002, №3. с.18-20.
5. Володина, В.В. Проблема охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков / В.В. Володина, Г.Я. Клименко, И.Н. Коротких // Науч.-мед. вестн. Централ. Черноземья, 2000, ч.2, с.22-25.
6. Гуркин Ю.А., Захарова, Т.Г. Репродуктивное здоровье юных матерей и состояние их новорожденных / Т.Г. Захарова, Г.Н. Гончарова // Рос. вестн. перинат. и педиатр, 2002, №3, с.11-14.
7. Рафиев, Х.К. Санитарно-эпидемическая роль воды в распространении возбудителей кишечных инфекций в Республике Таджикистан / Х.К. Рафиев, В.Е. Нестеренко, Н.Б. Лукьянов // Эпидемиол. и инфек. болез., 2003, №4, с.12-14.
8. Онищенко Г.Г. Инфекционные болезни - важнейший фактор биоопасности. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Москва, 2003, № 3, с.4-6.

## SUMMARY

### The determinates of population morbidity in south regions of Kyrgyz Republic

**A.Shamshyev, D.Rysaliev**

*Jalal-Abad Regional Hospital, I.K.Akhunbayev's Kyrgyz State Medical Academy, Kyrgyzstan*

Poverty affects the position fairly large number of different populations. Into these categories primarily include: children, women, invalids, pensioners, elderly, lonely families with children. The diseases due to socio-economic problems, increased for all indicators, including mortality. In the south districts of country problems of poverty higher and to gain all over actuality character.

Поступила 27.03.2013

## Морфологический статус слизистой оболочки желудка у больных сахарным диабетом 2 типа

С.А.Байрамова, А.А.Гидаятов, Б.И.Садыгов,  
Х.Г.Гусейнова, Д.С.Мусаев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние годы возрос интерес ученых к состоянию желудка у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Ряд факторов играют роль в патогенезе заболеваний желудка у больных СД 2 типа: угнетение иммунной системы, инфицирование *H.pylori*, микроциркуляторные расстройства, нарушение метаболизма [1, 2, 3, 4]. Деструктивные изменения в слизистой оболочке желудка усугубляют расстройства всех видов обмена: углеводного, белкового, жирового [4, 5]. Те можно сказать, что слизистая оболочка желудка является мишенью для всех патологических факторов и в то же время играет ключевую роль в развитии тех или иных осложнений при данной патологии. Целью нашего исследования было изучение состояния слизистой оболочки желудка у больных СД 2 типа.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Нами было обследовано 35 больных сахарным диабетом. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Всем обследуемым была произведена ФЭГДС с взятием биоптатов из слизистой оболочки желудка (2 куса из тела желудка, 2- из антрального отдела и 1- из малой кривизны). Препараты были приготовлены по общепринятой методике. При гистологическом описании препаратов были использованы критерии Сиднейской классификации, в соответствии с которой определяли воспаление, активность, атрофию, метаплазию, и *Helicobacter pylori*. Гистологически в биоптатах, окрашенных по Гимзе, выявляли *H.pylori*, а по методике Аруина [6] определяли степень обсемененности. Согласно этой методике слабой степенью колонизации считалось наличие колоний менее 20 в поле зрения (+), умеренной степенью - от 20 до 50 колоний (++) и выраженной более 50 (+++).*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Нами были изучены биоптаты слизистой оболочки желудка в группах обследуемых. Исследование показало, что у всех обследуемых в обеих группах имеются морфологические проявления различных форм хронического гастрита. При микроскопии, отмечались структурные изменения, как эпителия, так и стромы слизистой оболочки. В покровно-ямочном эпителии отмечались диффузные дистрофические изменения различной степени выраженности. В антральном отделе отмечались

явления метаплазии. Железы как фундального, так и антрального отделов, были дистрофически изменены, однако дифференцировка желез не нарушалась. Выявлялись изменения со стороны сосудов слизистой оболочки желудка у больных с сахарным диабетом. Отмечалось утолщение базальной мембраны капилляров. Отмечалось набухание сосудистых стенок и выявлялась неравномерность сосудистого полнокровия. Эти сосудистые изменения свидетельствовали диабетической микроангиопатии.

В строме слизистой оболочки отмечалась инфильтрация лейкоцитами и отмечались склеротические изменения собственной пластинки. Также отмечались препараты с диффузным разрастанием соединительной ткани в собственной пластинке слизистой оболочки. Также при микроскопии гастробиоптатов слизистой оболочки желудка больных сахарным диабетом, выявлялись структурные изменения клеточных элементов слизистой. Ядра клеток эндотелия были неправильной формы и отслаивались от базальной мембраны. В главных клетках отмечались признаки инволюции и снижение секреторной функции. В париетальных клетках отмечалась деструкция, полиморфизм. Пилорические железы претерпевали дистрофические и атрофические изменения. Таким образом, в группе больных с сахарным диабетом при микроскопии биоптатов отмечались дистрофические изменения, сочетающиеся с лейкоцитарной клеточной инфильтрацией и склеротическими изменениями стромы. Также отмечались изменения в состоянии сосудов, которые способствуют нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке.

Степень выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки при гистологическом исследовании определяли в соответствии с визуально-аналоговой шкалой Хьюстонской модификации Сиднейской системы. Слабая степень мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки тела желудка выявлялась в биоптатах у 20,8% пациентов, умеренная - у 25%, высокая - у 54,1% пациентов. В теле желудка слабая степень мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки была выяв-

лена в 27,2% случаев, умеренная - в 72,8%, высокая степень выраженности воспалительного процесса не выявлялась.

Степень активности воспалительного процесса определялась в соответствии со степенью выраженности инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами. Неактивный хронический гастрит в антральном отделе выявлялся у 8,3% пациентов, слабая степень активности - у 25%, умеренная - у 25%, высокая - у 41,7% пациентов. В теле желудка неактивный хронический гастрит встречался в 9,1% случаев, слабая степень активности в 27,3%, умеренная - в 45,5% и высокая у 18,2% пациентов.

По полученным данным у 68,6% пациентов встречались различные варианты антрального гастрита, а в 48,6% случаев выявлялась атрофия слизистой оболочки антрального отдела. В 31,4% случаев выявлялся фундальный гастрит, атрофия диагностировалась в 8,6% случаев. У 5,7% пациентов была обнаружена кишечная метаплазия в антральном отделе желудка.

В биоптатах в 88,6% случаев была выявлена *H.pylori*, у 42,8% пациентов обсемененность была ++, а в 28,7% случаев +++.

Таким образом, у больных СД 2 типа при морфологическом исследовании состояния слизистой оболочки желудка выявляются серьезные изменения. У большинства обследуемых обнаруживался хронический гастрит. В 1/3 случаев - атрофический, преимущественно, антральный. Выявлялась высокая обсемененность слизистой оболочки желудка *H.pylori*.

По данным литературы, признана инфекционная природа гастрита у больных СД 2 типа. По данным авторов выявлялась высокая частота гастрита ассоциированного с *H.pylori* [2, 7]. По данным авторов у больных СД 2 типа выявлялась высокая частота *H.pylori* ассоциированного гастрита - до 76% [6, 8]. При морфологическом исследовании у большинства больных была выявлена атрофия и метаплазия слизистой оболочки желудка. Причем авторы высокую частоту изменений в слизистой оболочке желудка у больных СД 2 типа объясняют нарушением микроциркуляции, дисметаболическими расстройствами, и колонизацией *H.pylori*. Ряд авторов указывают на то, что больные СД являются группой риска по инфицированию *H.pylori*, т.к. у данной категории больных отмечается снижение иммунитета, замедление эвакуации. Данные литературы подтверждают полученные нами результаты относительно морфологического состояния слизистой оболочки желудка у больных сахарным диабетом [8, 9]. У большинства больных выявляются различные ва-

рианты хронического гастрита, преимущественно атрофического и кишечная метаплазия.

Таким образом, больные сахарным диабетом привержены к патологии желудка и к серьезным изменениям морфологического статуса слизистой оболочки, что должно учитываться при лечении этих пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Quatrini M., Boarino V., Ghidoni A. et al. *H.pylori* prevalence in patients with diabetes and relationship to dyspeptic symptoms / Clin.Gastroenterol 2001;32:215-217
2. Ko G.T., Chan F.K., Chan W.B. *helicobacter pylori* infection in Chinese subjects with type 2 diabetes. *Endocr. Res.* 2001;27(1-2):1983-92
3. Marollo M., Latella G., Medideo D., et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Dih Liver Dis* 2001;33:21-29
4. De Block C.E., De Leeuw I.H., Bogers J.J., et al. // *Diabetes Care.* - 2003. - Vol.26. - № 1. - P. 82-88.
5. Perusicova J. // *Vnitr Lek.* - 2004. - Vol.50. - № 5. - P.338-343.
6. Malecki M., Bien A.L., Galicka-Latala D., Stachura J., Sieradzki J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and types of gastritis in diabetic patients. The Krakow Study. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* 1996;104(5):365-9
7. Maule S., Lombardo L., Rossi C., Crocella L. et al. *helicobacter pylori* infection and gastric function in primary autonomic neuropathy. *Clin. Auton. Res.* 2002; 12;193-6
8. Стырт Е.А. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер- ассоциированного хронического гастрита у больных сахарным диабетом: автореферат диссертации кандидат. мед. наук -1997 70с
9. Anastasios R., Goritsas C., Papamihail C. et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med* 2002;13:376-379.

## SUMMARY

### Morphological status of stomach mucosa at patients with 2nd type diabetes

**S.Bayramova, A.Gidayatov, B.Sadygov, Kh.Guseyhova, D.Musayev**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

The aim of our study was to examine the state of the gastric mucosa in patients with type 2 diabetes. We examined 35 patients with diabetes mellitus. In patients with type 2 diabetes, the morphological study of the state of the gastric mucosa revealed serious changes. The data obtained in 68.6% of patients met the various options antral gastritis, and in 48.6% of cases, the atrophy of the antral mucosa. In 31.4% of cases detected fundic gastritis, atrophy was diagnosed in 8.6% of cases. 5.7% of patients were found intestinal metaplasia in the antrum of the stomach. In biopsies in 88.6% of cases was detected *H.pylori*, with 42.8% of patients had seeding ++, and in 28.7% of cases, +++.

Поступила 21.04.2013

## Оптимизация тактики ведения беременных с папилломавирусной инфекцией

Н.М.Камилова, С.М.Исмаилова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последнее время все больше значение приобретают инфекционные процессы, клиническая манифестация которых возможна лишь в условиях иммунодефицитов. Как известно, папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека нередко вызывает тяжелые последствия. При массовых эпидемиологических исследованиях ВПЧ обнаружен у 40 - 50% молодых женщин, но в большинстве случаев вирус спонтанно исчезает, лишь у 5-15% ВПЧ вызывает хроническую инфекцию шейки матки, реже - вульвы и влагалища. Те женщины, у которых длительно персистирует ВПЧ в шейке матки, по сравнению с теми, у которых нет этого вируса, находятся под высоким риском (примерно 65-кратным) развития рака шейки матки. Риск еще выше (130-кратный) у женщин старше 30 лет, если они инфицированы типами ВПЧ высокого онкогенного риска, включая в первую очередь типы 16 и 18 [1, 2].

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие об участии ВПЧ в патогенезе некоторых форм нарушений гестационного процесса, преимущественно на его ранних стадиях [3]. К сожалению, отмечается более высокая инфицированность беременных женщин по сравнению с небеременными [4]. Беременность является фактором риска развития ПВИ и способствовать активной репликации и персистенции ВПЧ. Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к разрастанию, становятся рыхлыми, могут достигать гигантских размеров. В настоящее время нет единого мнения о влиянии ВПЧ на течение и исход беременности. Известно, что беременность является фактором риска развития ПВИ и способствует активной репликации и персистенции вируса папилломы человека. Исследования А. Schneider и соавт. (1987) показали, что частота развития ПВИ у беременных в 2,3 раза превышает таковую у небеременных женщин, при этом количество вирусной ДНК у беременных в среднем в 10 раз больше того же количества у небеременных. Число случаев передачи ВПЧ от матери плоду, по данным разных исследователей, составляет от 4 до 87%, что зависит от чувствитель-

ности использованных методов диагностики [5, 6].

Имеются сведения о том, что ВПЧ-инфекция гениталий приводит к учащению самопроизвольных абортов, при этом ДНК ВПЧ находят в клетках синцитиотрофобласта [7, 8]. Как происходит передача вируса от матери плоду неясно. Маловероятна передача через кровь, так как ВПЧ лишь иногда обнаруживается в лейкоцитах крови. Наиболее вероятно восходящая ВПЧ-инфекция околоплодных вод и плаценты. Настораживают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных, о возрастании частоты папилломавирусных поражений гортани и бронхов у детей, что свидетельствует об инфицировании их во время беременности. Так, ДНК ВПЧ обнаруживается у 33% новорожденных в аспирате из носоглотки, а также в амниотической жидкости у ВПЧ-положительных женщин [9]. Возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт), а также при родах - заражение новорожденного от инфицированной матери. Третий возможный путь - инфицирование во время зачатия через сперму.

Очень важен остается вопрос о родоразрешении у женщин с ПВИ. Необходимо отметить, что методика проведения родов в каждом случае решается индивидуально. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что абдоминальное родоразрешение не снижает риск инфицирования плода. Носительство ВПЧ не является противопоказанием к беременности. В связи с вышеизложенным актуальным является дальнейший поиск и внедрение в клиническую практику современных, инновационных, высокоинформативных и прогностически значимых методов диагностики, позволяющих на ранних, доклинических стадиях определять тактику у беременных с папилломавирусной инфекцией.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** *Исследования проводились на базе родильного дома и женской консультации учреждения здравоохранения Азербайджанской Республики. С 2009 по 2011 год в женской консультации на учете состояло 97 654 пациентки, из них 937 беременных, для взятия на диспансерный учет кото-*

рым в плановом порядке проводилось обследование на ВПЧ с применением расширенной кольпоскопии цитологического скрининга заболеваний шейки матки и патоморфологического обследование папилломавирусных поражений вульвы и шейки матки по показаниям, с частичным титрованием на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции. При проведении первичных кольпоскопических исследований, на основании которых нами была выявлена частота встречаемости ВПЧ-поражений шейки матки среди беременных.

При детальном обследовании нами были выявлены признаки папилломавирусного поражения гениталий у 232 беременных. Из них рандомизированным методом были отобраны 152 беременных с ВПЧ-поражением вульвы и шейки матки. Контрольную группу составили 54 беременных, у которых не было ВПЧ-поражений гениталий и при обследовании их методом ПЦР получены отрицательные результаты на наличие ДНК ВПЧ. На каждую пациентку заводилась разработанная нами тематическая карта, в которую заносили все полученные данные.

При сборе анамнеза выяснялись особенности становления менструальной функции, репродуктивный анамнез. С целью определения инфекционного индекса особое внимание уделяли имеющимся в анамнезе заболеваниям, передаваемым половым путём, и другим инфекционным болезням. Обращали внимание на жалобы, характер течения и длительность ПВИ. Наряду с традиционным акушерско-гинекологическим обследованием, всем беременным проводились бактериоскопическое и бактериологическое исследование вагинального отделяемого и диагностические тесты на наличие сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем, УЗИ плода и плаценты, кардиотокография плода. Также проводились простая и расширенная кольпоскопия и вульвоскопия, цитологическое исследование мазков-отпечатков с шейки матки и соскобов цервикального канала, гистологическое исследование прицельно взятого биоптата шейки матки (по показаниям) и биопсия вульвы, титрование вируса папилломы человека методом ПЦР, анализ амниотической жидкости. В первые 8-12 часов после родов с целью обследования новорожденных на ВПЧ методом ПЦР проводился забор материала из носоглотки детей.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** На основании проведенного исследования нами предложена тактика ведения беременных с ПВИ, состоящая из двух этапов.

I этап обследования в обязательном порядке гинекологическое и акушерское обследования, бактериоскопическое и бактериологическое исследования.

- Кольпоскопия. Причиной для назначения кольпоскопии может стать подозрение на эрозию шейки матки, дисплазию, полип эндометрия матки, гиперплазию слизистой оболочки шейки матки, лейкоплакию, эритроплакию, вирус папилло-

мы человека, рак шейки матки на начальном этапе. Процедура является совершенно безболезненной, безопасной и вместе с тем высоко информативной. Для проведения исследования использовался кольпоскоп CARL ZEISS OPMI PICO (потолочный штатив) со стандартным увеличением 5x - 25x (5-ступенчатое). При простой кольпоскопии осуществлялся осмотр шейки матки при стандартном увеличении без использования медикаментозных средств. При расширенной кольпоскопии проводились эпителиальные и сосудистые тесты с использованием 3% раствора уксусной кислоты и 2% раствор Люголя (проба Шиллера). Оценивались следующие параметры: цвет, состояние сосудистого рисунка, поверхность и уровень многослойного плоского эпителия, стык эпителиев (характер и локализация), наличие и форма желез, реакция на 3% раствор уксусной кислоты, реакция на раствор Люголя, границы образований, тип эпи

Все данные фиксировались по принятой в клинике форме и оценивались в соответствии с классификацией, принятой на международном конгрессе по патологии шейки и кольпоскопии в Барселоне в 2003 году:

- Цитологическое исследование. Для диагностики ПВИ проводилось цитологическое исследование мазков-отпечатков с шейки матки и соскобов из цервикального канала в приготовленном препарате производился подсчет числа нейтрофильных лейкоцитов, фибробластов, макрофагов, эозинофилов, определялся тип мазка по классификации Папаниколау (PAP-smear тест).

- Морфологическое исследование. Наиболее достоверным в комплексной диагностике патологических процессов шейки матки является морфологическое исследование.

- Метод полимеразной цепной реакции. Материалом являлись мазки с поверхности шейки матки. После забора материала и доставки его в лабораторию проводилось выделение ДНК из клинического материала, для чего использовался набор "ДНК-сорб-А".

На следующем этапе после выделения ДНК производилась амплификация участков ДНК вирусов папилломы человека 16/18, 31/33 и 6/11 типов, для чего использовались наборы "АмплиСенс-100-RHPV 16/18", "АмплиСенс-100-R HPV 31/33", "АмплиСенс-100-R HPV 6/1". Порядок работы осуществлялся в соответствии с инструкцией данным к наборам.

- Серологическое исследование. Определение хорионического гонадотропина и а-фетопротеина в сыворотке крови беременных проводилось



с применением метода иммуноферментного анализа с использованием ИФА анализатора STAT-FAX 303+ и тест систем производства компании ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ Россия.

- Обследование на ИППП.

II этап - определение тактики ведения во время беременности

Лечение заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, во время беременности необходимо проводить дифференцировано по показаниям в любые сроки, но предпочтительно в I триместре [1,2]. Перед использованием деструктивных методов лечения рекомендуется провести комплексное обследование, лечение сопутствующих воспалительных заболеваний гениталий.

Методами выбора для лечения остроконечных кондилом у беременных являются радиоволновая терапия и применение химических коагулянтов - солкодерма, трихлоруксусной кислоты. Возможно применение лазерной терапии, электрокоагуляции, хирургического метода.

На нашем материале для предгравидарной подготовки и санации женщин с ПВИ проводилась лазерная вапоризация и радиохирургическая фульгурация. В качестве источника лазерного излучения использовался высокоинтенсивный лазерный хирургический аппарат "Скальпель-3" с устройством ввода кольпоскопа и микроманипулятором. Выходная мощность луча составляла 16-26 Вт. Технические характеристики прибора: длина волны - 10,6 мкм, длина волны лазера наведения - 0,63 мкм, режим работы - непрерывный, входное напряжение 220 Вт, минимальный диаметр пучка - 0,3-3 мм, габариты - 530x530x2020 мм.

Радиохирургическая фульгурация и коагуляция проводилась с помощью аппарата "Сургитрон", производства США. Местно назначался комплекс естественных цитокинов - препарат "Суперлимф" ("Имунохелп" ,Россия), в форме свечей или в виде препарата рекомбинантного интерферона - свечей Виферон в дозировке 500 МЕ. Для системной противовирусной терапии использовали отечественный противовирусный препарат Панавир в виде 0,004% раствора по 5,0 мл, всего 5 инъекций с перерывом 24-72 часа.

Обязательным методом лечения ПВИ у беременных является иммунокорректирующая терапия. Перспективно применение применения препарата-Суперлимф. По своему составу Суперлимф - это сбалансированный комплекс природных цитокинов с активностями интерлейкина-1(3) (ИЛ-1(3)), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли а (ФНОа), миграцию ингибирующего

фактора (МИФ), трансформирующих факторов роста (31 (ТФР|31) и |32 (ТФР|32) и противомикробных протегрин-подобных пептидов [8].

Суперлимф обладает широким спектром влияния на клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета: макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры. Препарат активирует фагоцитоз, выработку ИЛ-1(3, ФНОа, ИФНа и ИФНР моноцитами, индуцирует противоопухолевую активность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию лейкоцитов. Вследствие активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда под влиянием Суперлимфа включаются механизмы адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа.

У больных с ПВИ часто наблюдается нарушение микробиоценоза влагалища - резкий дефицит лактобацилл, избыток условно патогенной микрофлоры. Отмечается значительная обсемененность дрожжеподобными грибами. В большом проценте случаев имеется инфицированность микроорганизмами, передающимися половым путем - хламидиями, генитальными микоплазмами и др. При наличии урогенитальной инфекции антибиотикотерапия проводится после 12 нед гестации. Коррекция микробиоценоза влагалища у беременных проводится с применением местных разрешенных препаратов. После 12 недель целесообразно применение комбинированных препаратов местного действия. Препарат "Ливарол" (ОАО "Stada") является современным препаратом для местного лечения кандидозного вульвовагинита и во время беременности. Активное вещество - кетоконазол, производное имидазолдиоксолана. Оказывает фунгицидное и фунгостатическое действие в отношении дерматофитов (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.) и дрожжей (*Candida* spp., *Pityrosporum* spp.). Механизм действия заключается в угнетении биосинтеза эргостерола и изменении липидного состава мембраны грибов. Препарат активен в отношении стафилококков и стрептококков. Применение местно этого препарата создает его высокую концентрацию непосредственно во влагалище и экзоцервиксе, быстро действует, при этом отсутствуют системные эффекты.

Наряду с проводимой терапией необходима коррекция фето-плацентарной недостаточности по общепринятой методике.

Требования к результатам лечения- достижение клинического излечения, уменьшение числа рецидивов. Полностью излечить женщину от ви-

русоносительства не представляется возможным, поэтому адекватная прегравидарная подготовка является достаточной мерой профилактики обострения ПВИ при беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В. И. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. Учебное пособие. М.: 2007
2. Medeiros L.R., Ethur F.D., Zanini R.R. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review // *Cad Saude Publica*. Rio de Janeiro, 2005, v.21, p.1006-1015
3. Clifford G.M., Goncalves M.A., Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with human immunodeficiency virus // *AIDS*, 2006, v.20, p.2337-2344
4. Соловьев А. М. Консервативная терапия поражений, вызванных папиллома-вирусной инфекцией // *Лечащий Врач*, 2003, № 07, с. 23-26.
5. Левин Д. В. Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее (обзор зарубежной литературы) // *Инфекции, передаваемые половым путем*, 2004. №4
6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф. и др. Иммуномодулятор с противомикробной активностью // *Вестник РГМУ*, 2003, №4, с.28-33
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Руководство для практ. врача. М: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 144с.
8. Уваров Ю.М., Громова А.Л. Кандидозный вульвовагинит. Методические рекомендации. В.Новгород. - 2004. - 12с.
9. Wolda Ch., Huber A., Hudelist G. Prevalence of cervical and intrauterine human papillo-mavirus infection in the third trimester in asymptomatic women // *J Soc Gynec Investig*, 2005, v.12, p.444-454.

#### SUMMARY

#### Optimizing the management of pregnant women infected with papillomavirus infection

**N.Kamilova, S.Ismailova**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

In connection with the above relevant is the search and introduction into clinical practice of modern, innovative, informative and prognostically important diagnostic methods that allow for the early, pre-clinical stage to determine the tactics of pregnant women with HPV infection. The studies were conducted on the basis of maternity and prenatal health agencies of Azerbaijan Republic. From 2009 to 2011 in the women's clinic at the light of the 97,654 patients, of whom 937 pregnant women to take on a clinical account that routinely screened for HPV was conducted with the use of extended cytological screening of cervical disease and pathological examination of human papillomavirus-associated lesions of the vulva and cervix uterine indications partial HPV typing by polymerase chain reaction. Requirements for the results of treatment, achieving clinical cure, reducing the number of relapses. Fully cured a woman from virus infection is not possible, therefore adequate pregravidar preparation is adequate measure to prevent exacerbation of IMC in pregnancy.

Поступила 07.06.2013