

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 2, 2008 г.

**Обзоры**

*М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева*

3 Глобальное распространение трансфузионных вирусных гепатитов как непредвиденное последствие технологического прогресса в медицине

*А.Э.Дадашева, М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*

9 Роль инъекционной наркомании в распространении трансфузионных вирусных инфекций

*А.К.Мамедбейли*

14 Особенности поражения центральной нервной системы у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях

*С.М.Рубинчик*

17 Критерии для внутрилабораторного контроля качества диагностических исследований

**Оригинальные статьи**

*Г.Ф.Муслимов*

23 Роль гена эпидермального фактора роста в развитии рака поджелудочной железы и эффективность ингибиторов данного гена в лечении панкреатической карциномы

*С.Ф.Али-заде*

27 Сравнительная эффективность различных методов диагностики цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей и их матерей

*Р.Т.Гулиева, Ф.Р.Яхьяева, Т.М.Гусейнов*

30 Озон как инициатор окислительных процессов в клетках красной крови

*Г.В.Искендерли*

33 Анализ распространенности артериальной гипертензии в азербайджанской популяции пациентов с сахарным диабетом типа 2

*Н.К.Кеберлинская*

36 Анализ данных катamnестического наблюдения функционального состояния печени у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы

*Н.В.Селянина, А.А.Шутов*

40 Опыт применения фенотропила у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга

*С.Э.Ализде, А.К.Мамедбейли, Н.Д.Рагимова*

43 Эхографические признаки церебральных повреждений у новорожденных с внутриутробной герпес-вирусной инфекцией

*Р.И.Насирова*

46 Сравнительное изучение гемодинамики при эпидуральной и спинальной анестезии во время трансуретральных вмешательств у геронтологических больных

**Краткие сообщения**

*А.Н.Талыбзаде, Р.А.Ахмедов*

50 Изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей чумы и ложного туберкулеза

*Ш.Н.Алиева, М.К.Мамедов*

51 Клинико-патогенетические формы инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С у беременных

*Н.Р.Рзаева, Э.Н.Мамедбеков, Ф.А.Мамедьярова, Л.Г.Кязимова, М.К.Мамедов, Я.Ш.Шихалиев, А.Э.Дадашева*

53 Результаты проспективного серологического мониторинга показателей инфицированности вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких, находившихся в профильном стационаре

*Д.К.Гаджиев*

55 Применение солкосерила дентальной адгезивной пасты в местном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта

**История биомедицины**

57 К 25-ти летию идентификации вируса иммунодефицита человека

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 2, 2008

**Reviews**

*M.Mamedov, A.Dadasheva*

3 Global spreading of transfusion viral hepatitis as a unforeseen consequence of technologic progress in medicine

*A.Dadasheva, M.Mamedov, A.Kadyirova*

9 Role of injection drug abusing in dissemination of transfusion viral infections

*A.Mamedbeylie*

14 Peculiarities of central nervous system' damage at newborns with intranatal infections

*S.Rubinchik*

17 Criteria for internal quality control of laboratory diagnostic investigations

**Original articles**

*G.Muslimov*

23 Role of EGF gene in the development of pancreatic cancer and efficacy its inhibitors in treatment of pancreatic cancer

*S.Ali-zade*

27 Comparative efficiency of diagnostic methods of cytomegalovirus infection in newborn

*R.Guliyeva, F.Yahyayeva, T.Huseynov*

30 Ozone as initiator of oxidative processes in red blood cells

*G.Iskenderlie*

33 Analysis of spreading of arterial hypertension among patients with 2nd type diabetes belonged to Azerbaijan population

*N.Keberlinskaya*

36 Analysis of catamnestic observation of liver's functional condition at children with central nervous system's hypoxic injuries

*N.Selyanina, A.Shutov*

40 Experience of using phenotropil at patients with primary brain discirculation disorders

*S.Alizade, A.Mamedbeylie*

43 Echographical signs of cerebral injures at newborns with intranatal herpes-virus infection

*R.Nasirova*

46 Comparing investigation of influence of epidural and spinal anesthesia on hemodynamic during transurethral operations in geriatric patients

**Brief communications**

*A.Talibzadeh, R.Akhmedov*

50 Changing of sensitivity to antibiotics of plague and pseudo-tuberculosis agents

*S.Aliyeva, M.Mamedov*

51 Clinical and pathogenetical forms of hepatitis B and C viral infections among pregnant women

*N.Rzayeva, E.Mamedbekov, F.Mamedyarova, L.Kyazimova, M.Mamedov, Y.Shikhaliyev, A.Dadasheva*

53 Results of prospective serologic monitoring of hepatitis B and C viral infections spreading among lung tuberculosis patients stayed in profilised hospital

*D.Gadjiyev*

55 Usage of solcoseryl dental adhesive paste in topical treatment of diseases of mucous membrane of oral cavity

**History of biomedicine**

57 To 125th anniversary of identification of human immunodeficiency virus

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Глобальное распространение трансфузионных вирусных гепатитов как непредвиденное последствие технологического прогресса в медицине

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева

Национальный центр онкологии,  
Республиканский центр по борьбе со СПИД, г.Баку

Представление о "трансфузионных инфекциях" (англ.: transfusionally-transmitted infections) сформировалось сравнительно недавно, после того, как в процессе многолетней мировой клинической практики переливаний крови (гемотрансфузий) и ее отдельных компонентов было доказано, что эти процедуры могут служить основой особого механизма передачи ряда патогенных возбудителей с переливаемой кровью. Первоначально этот механизм был назван "гемотрансфузионным", но со временем распространился редуцированный вариант этого термина - "трансфузионный", который и поныне продолжает использоваться в медицине, хотя правомерность его применения до сих пор остается предметом дискуссий [2, 3, 20].

Исторически первой трансфузионной вирусной инфекцией (ТВИ) должна быть признана инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ) - возбудителем заболевания, которое регистрировалось первоначально под несколькими различными названиями, а затем как "сывороточный гепатит". Большинство исследователей признает, что первые документированные описания групповой заболеваемости гепатитом (желтухой), вызванным парентерально распространяющимся возбудителем, принадлежат немецким врачам И.Люрману и Ф.Йену и датируются 1885 г. [17].

Уже в 20-30-е гг XX в в литературе стали все чаще появляться сообщения о заболеваниях желтухой после вакцинации ("послепрививочная" или "поствакцинальная" желтуха), после введения сальварсана больным сифилисом ("сальварсановая" желтуха) и инсулина больным диабетом ("шприцевая желтуха"). И, наконец, по мере расширения практики переливания крови в литературе накапливались сообщения о развитии желтухи после гемотрансфузии - так появился термин "пост-трансфузионная желтуха", который после доказательства прямой связи такой желтухи с паренхиматозным гепатитом, трансформировался в термин "пост-трансфузионный гепатит" (ПТГ) [18].

К 1945 г были завершены обстоятельные эпидемиологические исследования английских и американских специалистов, проведенные на добровольцах и показавшие, что "сывороточный гепа-

тит" этиологически обособлен от "эпидемического гепатита". В 1947 г. было предложено назвать эти заболевания гепатитом В (ГВ) и гепатитом А, а в 1953 г комитет экспертов ВОЗ рекомендовал впредь использовать именно эти названия.

К концу 60-х гг XX в завершилась этиологическая расшифровка ГВ и впервые появилась возможность надежной лабораторной диагностики этого заболевания. Это дало возможность убедиться в том, что значительная часть случаев заболевания ГВ была действительно связана с трансфузионным распространением его возбудителя. Более того, это позволило установить, что ВГВ-инфекция широко распространена во всем мире и часто протекает в субклинической форме.

К середине 70-х гг XX века стали появляться сообщения о том, что у значительной части подвергшихся переливаниям крови больных развивается ПТГ, при котором не удается выявить маркеры инфицирования ВГВ. Поиски соответствующего возбудителя в 1989 г привели к идентификации нового вируса, названного вирусом гепатита С (ВГС) [12]. Вскоре после этого было установлено, что ВГС-инфекция, отличающаяся значительным преобладанием субклинического течения, также широко распространена во многих регионах мира, а ее возбудитель передается преимущественно трансфузионным путем.

Заметим, что к этому времени уже были открыты вирусы гепатитов А и Е, передававшиеся посредством только фекально-орального механизма и потому объединенные в группу "энтеральных вирусных гепатитов". В противовес им инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, стали объединять в группу "парентеральных" или "трансфузионных" вирусных гепатитов" (ТВГ). Именно эти инфекции, вместе с идентифицированной еще в 1983 г. инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и сформировали основу группы ТВИ [9, 16].

Итак, к середине последней четверти XX века было установлено существование двух гепатотропных инфекций, широко распространенных во всем мире - согласно данным, приводимым еще в 1995 г, ВГВ и

ВГС в мире было инфицировано не менее 500 млн человек.

В 2005 г это число, только по официальным данным ВОЗ, превосходило 700 млн человек, в сумме составляя более 10% всех жителей планеты [14].

Разумеется, что столь широкое и продолжающееся распространение этих инфекций не может не вызывать беспокойства не только национальных служб здравоохранения многих стран мира, но и всего мирового сообщества. Поэтому в настоящее время организация борьбы с этими инфекциями рассматривается как одна из важнейших задач, стоящих перед мировым здравоохранением, а поиск эффективных методов и средств для осуществления такой борьбы представляет собой приоритетную задачу медицинской науки.

Необходимо особо подчеркнуть, что при углубленном изучении эпидемиологии этих инфекций и в процессе совершенствования научных основ организации борьбы с ними закономерно возникает ряд вопросов, связанных с необходимостью раскрытия причин, в силу которых эти инфекции к настоящему времени приобрели глобальное распространение. Именно обсуждению важнейших из этих причин и посвящен настоящий обзор.

За последние 30 лет стало очевидным, что непосредственной и основной причиной наиболее интенсивного распространения этих инфекций была деятельность медиков - был накоплен ряд фактов, однозначно указывающих на решающее значение переноса этих вирусных инфекции не только при переливании крови, ее компонентов и приготовленных на их основе лекарственных препаратов, но и при инъекционном введении лечебных средств с помощью недостаточно качественно простерилизованных медицинских инструментов. Именно поэтому, в свое время ВГВ-инфекция была аллегорически названа "позором медиков" - *орргorgium medicorum*.

Однако признание важного значения гемотрансфузионного и инъекционного заражения ГВ и гепатитом С (ГС), тем не менее, не дает конкретного объяснения причинам столь значительных масштабов распространения ВГВ- и, особенно, ВГС-инфекции, с которыми мы имеем дело сегодня. При такой трактовке причин "пандемического" распространения ГВ и ГС, без определенного ответа остаются, по меньшей мере, два вопроса: 1) как эти инфекции распространялись до начала "инъекционной" эры? и 2) почему эти инфекции обрели глобальное распространение именно во второй половине XX века?

Для того, чтобы дать на эти вопросы обстоятельный ответ, придется вспомнить некоторые клинко-патогенетические и эпидемиологические особенности, общие для ВГВ- и ВГС-инфекций.

Важнейшими клинко-патогенетическими особенностями ВГВ- и ВГС-инфекций, предопределяющими своеобразие их эпидемиологических характеристик, являются то, что: 1) они отличаются высокой частотой течения в хронических формах и 2) их

возбудители обладают способностью эффективно "уклоняться" от воздействия факторов иммунной защиты организма, что, в итоге, приводит к ее несостоятельности и формированию "нестерильного" иммунитета [7].

В результате ВГВ и ВГС могут длительно персистировать в организме и на протяжении длительного периода оставаться в крови и, соответственно, в лимфе. Именно это и предопределяет способность этих вирусов распространяться несколькими различными путями.

Во-первых, эти вирусы из крови проникают в тканевую жидкость и далее во многие секретируемые и экскретируемые биожидкости, и в том числе, в вагинальную слизь и сперму. Это позволяет им передаваться из одного организма в другой при половых контактах. С такой же долей вероятности они из крови могут проникать в грудное молоко, которое может стать фактором передачи этих инфекций от матери к новорожденному ребенку в процессе его грудного вскармливания. В обоих отмеченных случаях передача вирусов из организма в организм опосредуется вторичными факторами - экскретатами.

И, наконец, в процессе родов эти вирусы могут из крови матери проникать в микротравматические повреждения кожи и слизистых оболочек ребенка. Кроме того, при патологии плаценты, сопровождающейся повреждением ее гистогематического барьера, эти вирусы могут из крови матери проникать непосредственно в кровяное русло плода. При этом, передача инфекции опосредуется самой кровью.

Очевидно, что все названные пути передачи вирусов могут быть реализованы в естественных условиях, и потому классифицируются как естественные пути [1].

Во-вторых, поскольку весь период инфекционного процесса эти вирусы персистируют в крови и многих тканях организма, перенос из одного организма в другой крови (гемотрансфузия) и/или тканей (трансплантация) может стать причиной инфицирования этими вирусами и индукции в организме реципиента крови или тканей соответствующего инфекционного процесса. Однако передача вирусом с переливаемой кровью или пересаженными тканями может быть осуществлена только лишь при активном участии человека и не может быть отнесена к реализации естественных путей инфицирования - они объединяются под рубрикой "артифициальные" (искусственные) пути.

В основе всех артифициальных путей передачи вирусов лежит механическое повреждение целостности кожных и слизистых покровов, через которые вирусы проникают непосредственно в организм. Поэтому все разнообразие этих путей может быть объединено под общим условным названием "парентеральный путь" (очевидно, что трансфузионный путь является одним из вариантов такого пути) [6].

Заметим, что артифициальные пути передачи ВГВ и ВГС оказались хронологически первыми из идентифицированных путей распространения этих инфекций. Однако еще на этапе формирования

современных представлений об эпидемиологических особенностях ВГВ-инфекции, когда информация о существовании естественных путей отсутствовала, неоднократно высказывалось мнение о том, что искусственный путь передачи ВГВ не может являться ведущим в поддержании процесса циркуляции ВГВ в человеческой популяции в естественных условиях, по крайней мере, до появления технических возможностей для реализации искусственных путей распространения этой инфекции и, в частности, опосредованных инвазивными медицинскими манипуляциями.

Это мнение исходило из логической посылки о том, что ВГВ, как таковой, вряд ли появился только в XIX веке - скорее всего он, как и большинство других вирусов, уже существовал в природе за много веков до этого [4, 10]. Действительно, было невозможно себе представить, что эта инфекция, будучи строгим антропонозом, могла сохраниться в природе, не имея она естественного пути передачи от человека к человеку, способного обеспечить непрерывную циркуляцию вируса (а значит его сохранение в природе, как биологического вида) на протяжении многовекового периода.

Тогда приходилось признать, что вирус существовал в природе издавна, но начало быстрого распространения вызванной им инфекции по времени должно было совпадать с началом широкого внедрения в медицинскую практику, в первую очередь, инъекционного метода введения лекарственных препаратов и расширением практики переливания крови. Заметим, что инъекционный метод введения лекарств стал широко использоваться в медицине лишь во второй половине XIX века, а гемотрансфузии начали применяться в широком масштабе только в период Первой мировой войны.

Согласно современным представлениям, ВГВ и ВГС, как и возбудители всех существующих ныне инфекционных заболеваний, были получены человеком в "наследство" от своих эволюционных предков среди высших приматов. Возбудители даже тех инфекций, которые мы сегодня рассматриваем как строгие антропонозы, лишь в процессе эволюции "поменяли" своих основных хозяев среди животных на человека. Именно поэтому правомочно ставить вопрос лишь о том промежутке времени, когда циркуляция этих возбудителей только среди людей стала настолько интенсивной, что оказалась способной обеспечить устойчивое сохранение этих возбудителей в природе [4].

Очевидно, что на протяжении длительного периода, предшествовавшего началу "инъекционной" эры, т.е. до появления реальной возможности широкого распространения вирусов парентеральным путем, ВГВ и ВГС могли распространяться лишь естественными путями - половым и перинатальным. Это позволяет полагать, что формирование указанных гепатотропных инфекций, как антропонозов, по времени, скорее всего, совпало с периодом объединения древних людей в социально организованные сообщества и

появления их крупных поселений, т.е. не ранее, чем примерно 10 тыс лет назад [25].

Однако, в условиях ограниченной мигрируемости населения, отсутствия достаточно тесных и широких международных связей, характерных для рабовладельческого и феодального укладов жизни, расширение масштабов эпидемического процесса посредством только полового и перинатального путей передачи вирусов затягивалось на годы.

При этом, не исключено, что распространение этих инфекций эпизодически могло происходить и парентерально - при татуаже, ритуальных скарификациях и обрядах групповой инициации, выполняемых с использованием контаминированных вирусами колющих и режущих инструментов. В средние века во многих восточных странах распространилась вариоляция (метод профилактики оспы, основанный на втирании в поврежденную кожу полученного у больного оспенного детрита), которая также могла сопровождаться парентеральным инфицированием ВГВ и/или ВГС. Однако, по изложенным выше причинам социально-экономического характера, эти процедуры не могли существенно повысить интенсивность эпидемического процесса, поддерживаемого, в основном, за счет естественных путей распространения вирусов.

Кроме того, широкому распространению этих инфекций на протяжении многих столетий препятствовала их фактическая конкуренция с, так называемыми "быстрыми" инфекциями, имеющими высокую контагиозность, короткий инкубационный период и высокие показатели летальности (чума, холера и оспа), широко распространенными во многих странах вплоть до XIX века. В этих условиях и на фоне высокой общей детской смертности, значительная часть перинатально инфицированных ВГВ и ВГС детей и подростков не успевала дожить до репродуктивного возраста, в котором они могли бы реализовать естественные пути передачи этих вирусов [8, 9].

И, наконец, в раннем и позднем средневековом, а позднее, в раннем капиталистическом обществе сексуальная распущенность, широкое распространение проституции и гомосексуализма - социальных явлений, благоприятствующих распространению гепатитных инфекций, достаточно эффективно ограничивались религиозными и государственными запретами.

Понятно, что в подобной ситуации эпидемический процесс, поддерживаемый за счет только полового и перинатального путей распространения инфекций, продолжался на том минимальном уровне, который лишь обеспечивал непрерывность циркуляции вирусов.

Именно по этой причине развитие крупных вспышек ГВ или ГС в период до широкого внедрения в медицину инвазивных манипуляций было маловероятным. В этих условиях число инфицированных лиц могло возрастать лишь в арифметической прогрессии, а их доля в общей популяции населения оставалась незначительной.

Объективные предпосылки для резкого повыше-



ния интенсивности эпидемического процесса, обусловленного соответствующими вирусами, сложились во второй половине XIX века, ознаменовавшейся началом "инъекционной" эры развития медицины, когда широкие слои медиков получили возможность использовать в своей работе шприцы и инъекционные иглы.

Заметим, что промышленный выпуск шприцев и игл начался в середине 50-х гг XIX века, однако почти до конца этого столетия парентерально вводились, в основном, лишь два лекарственных препарата - морфин и масляный раствор камфары. Только к концу XIX века инъекционно стали вводиться некоторые вакцины и сыворотки.

Существенному расширению сферы применения инъекционного метода, согласно мнению ряда историков, стало несколько обстоятельств. Во-первых, в начале XX века появились анальгетики, которые парентерально вводились при местной анестезии, все шире используемой в практике ставших рутинными "малых" хирургических операций, которые проводили сотням тысяч человек. Во-вторых, с 1910 г стал широко применяться эффективный метод химиотерапии сифилиса сальварсаном, действующим только при парентеральном введении.

Лишь после этого и некоторых других методических новшеств в терапии инъекционный метод занял ведущее место во всех областях клинической и профилактической медицины, а производство лекарств для парентерального введения превратилось в одну из самостоятельных и довольно крупных отраслей фармацевтической промышленности [21].

В XX веке практика инъекционного введения лекарственных препаратов с помощью шприцев и игл многократного использования обрела повсеместный характер, хотя их стерилизация (кипячение) далеко не во всех ситуациях осуществлялась должным образом и потому не гарантировала предотвращение всех случаев "инъекционного" заражения (система строгой регламентации режимов стерилизации шприцев и игл даже в развитых странах начала внедряться только с конца 50-х гг XX века) [23].

Существенную, если не решающую, роль в первоначальном распространении ТВИ по миру сыграла и уже упоминавшаяся практика переливания крови. Масштабы ее применения особенно возросли после того, как с целью стабилизации донорской крови начал использоваться цитрат натрия, позволивший не только консервировать, но заготавливать впрок большие количества крови [22].

Учитывая, что тестирование донорской крови на инфицированность ВГВ начало внедряться лишь с 70-х гг, а на инфицированность ВГС - лишь в начале 90-х гг XX века, а за эти годы донорскую кровь получили сотни миллионов человек в разных странах, нетрудно представить себе масштабы последствий этой процедуры в качестве "распространителя" ТВИ.

Признавая исключительно важную роль переливания крови в распространении этих инфекций, нель-

зя не отметить, что определенный, хотя и несравненно меньший по значению, вклад в процесс распространения ТВИ "внесли" и другие типы широко распространенных медицинских процедур. Отметим лишь важнейшие из них.

Еще в недалеком прошлом определенную роль в распространении инфекций в свое время сыграли оспопрививание, нередко осуществлявшееся плохо простерилизованными скарификаторами, и процедура взятия крови из пальца с помощью весьма популярной долгие годы среди медиков автоматической иглы Франка, стилет которой не поддавался должной стерилизации.

Не менее важное значение в распространении этих инфекций, вероятно, имело и широкое внедрение и массовое применение в стоматологии инвазивных методов лечения заболеваний зубов (процедура депульпирования и связанные с ней манипуляции) с использованием инструментов, не подвергающихся должной стерилизации [24].

Начавшееся в конце 60-х гг прошлого века широкое использование гибких фиброэндоскопов, пластиковая оболочка которых не подлежала "жестким" методам дезинфекции, также внесло свой вклад в распространение ТВИ.

За последние 40 лет в распространении этих инфекций немалую роль сыграло и внедрение в клиническую медицину методов экстракорпоральной обработки крови (и, в первую очередь, гемодиализ). Первые специализированные центры и отделения гемодиализа появились в США и странах Европы в начале 60-х гг XX века. И, сегодня, спасая жизни сотням тысяч пациентов, применение программного гемодиализа, несмотря на все предпринимаемые меры предосторожности, продолжает оставаться причиной инфицирования все новых пациентов [19].

И, наконец, нельзя не отметить, что распространению ТВИ в определенной степени способствовало интенсивное развитие трансплантологии и, даже, внедрение в практику метода экстракорпорального оплодотворения.

Резюмируя изложенное выше, легко придти к весьма парадоксальному выводу о том, что резкое увеличение показателей инфицированности жителей планеты вирусами ГВ и ГС и роста заболеваемости ими, отмеченное за минувшие 80 лет, является своеобразной "платой" цивилизации за технологический прогресс, достигнутый в медицине [24].

Действительно, внедрение всех названных выше технологий, обеспечивающих повышение эффективности диагностики и результативности лечения больных, а порой и "спасение" больных, способствовало распространению других, довольно тяжелых по своим последствиям, заболеваний, каковыми являются ГВ и ГС и их осложнения и отдаленные последствия [5, 14].

Характеризуя эпидемиологию гепатотропных ТВИ на современном этапе развития общественного здравоохранения, необходимо отметить наиболее характерные для них особенности [13].

Во-первых, все естественные пути распространения ВГВ и ВГС и сегодня не утратили своего эпидемиологического значения - они, как и прежде, продолжают распространяться как "вертикальным", так и половым путями.

Во-вторых, достижения клинической медицины невольно способствовали формированию дополнительных искусственных путей передачи вирусов и, в итоге, необычайно интенсивному распространению в мире ВГВ- и ВГС-инфекции. В условиях же современного общества с хорошо развитой системой здравоохранения и широко используемыми передовыми медицинскими технологиями диагностики и терапии, естественные пути их распространения уступили ведущую роль парентеральному пути.

В-третьих, в условиях, когда технологический прогресс в медицине привел к изменению прежней эпидемиологической значимости различных механизмов инфицирования вирусами ГВ и ГС и, в частности, к резкому возрастанию роли парентерального пути при сохранении прежнего эпидемиологического значения естественных путей передачи ВГВ и ВГС сложились объективные предпосылки для эксплозивного распространения инфекции.

Иначе говоря, по мере внедрения в практику все новых и новых инвазивных методов диагностики и лечения, происходило расширение возможностей распространения, развитие эпидемического процесса обрело все более быстрые темпы, а число инфицированных возрастало уже не в арифметической, а в геометрической прогрессии.

Из изложенных выше особенностей вытекает еще одно свойство, присущее только ТВИ. Если в условиях реализации только естественных путей передачи вирусов в эпидемический процесс наиболее часто вовлекались дети, рожденные от инфицированных матерей, и лица, ведущие "сверхактивную" половую жизнь, то при доминировании парентерального пути инфицирования важное значение в качестве "контигентов с высоким риском инфицирования" дополнительно приобретают те категории медицинских работников, которые регулярно и непосредственно контактируют с кровью, больные, получающие частые переливания крови, больные, подвергающиеся экстракорпоральной обработке крови, а также больные хроническими заболеваниями (туберкулез, злокачественные опухоли и др.), не говоря уже о регулярных потребителях инъекционных наркотиков, эпидемиологическое значение которых требует отдельно рассмотрения.

Существование этих контингентов лиц, в которых циркуляция ВГВ и ВГС наиболее интенсивна, имеет важное значение не только в поддержании эпидемического процесса во всех регионах мира, но и в ускорении темпов эпидемического процесса. Внутри этих групп формируются устойчивые во времени "коллективные" источники инфекции, из которых вирусы уже половым путем, по цепочке инфицируют их половых партнеров и таким образом выносятся в

общую популяцию населения [11].

Здесь же отметим еще два факта, демонстрирующих, как прогресс в медицине косвенно способствовал повышению интенсивности распространения гепатотропных ТВИ. Так, последовательное снижение показателей детской смертности привело к тому, что большинство перинатально инфицированных детей сегодня уже доживает до половой зрелости и становится источником распространения вирусов половым путем. С другой стороны, повышение эффективности этиотропного лечения привело к снижению смертности больных хроническими ГВ и ГС, часть из которых, тем не менее, остается инфицированной, а значит способной и в дальнейшем распространять инфекции в своем близком окружении.

Вместе с тем, было бы ошибочным делать вывод о том, что распространение ТВИ стало издержкой технологического прогресса только в медицине. Несомненно, немалую лепту в этот процесс внесли и некоторые другие обстоятельства, не имеющие прямого отношения к развитию медицины, но обусловленные развитием самого общества [15].

Так, исключительный вклад в распространение ГВ и, особенно, ГС сыграло такое социально значимое явление, как потребление инъекционных наркотиков, масштабы которого за минувшее столетие возросли в десятки раз. Сегодня именно лица, инъекционно вводящие себе наркотики, причем, как правило, с грубыми нарушениями должных мер эпидемиологической безопасности и составляющие миллионы человек, остаются важнейшими источниками этих инфекций, продолжающими распространять их в обществе.

Определенную, хотя и косвенную, роль в распространении ТВИ на современном этапе развития общества с развитой системой автомобильного и иного транспорта и широким использованием в производстве различного технического оборудования, играет "травматическая эпидемия", становящаяся важным фактором существенного расширения масштабов urgentных переливаний крови пострадавшим, при отсутствии реальных возможностей качественного тестирования крови на маркеры инфицирования ВГВ и ВГС.

И, наконец, развитие общества и демократии привело не только к существенной либерализации взглядов на проституцию (которая в ряде стран, практически, стала частью организованного секс-бизнеса) и гомосексуализм (ныне рассматриваемый как приватная сфера жизни сексуальных меньшинств, существование которых в обществе официально признается в ряде стран мира и не подвергается какой-либо социальной обструкции), но и сдвигу общественно-государственной политики в сторону проксентеизма, выражающегося в лояльности не только взглядов на нравственные нормы, но и законов, прямо или косвенно, регулирующих взаимоотношения людей в сексуальной сфере.

Очевидно, что все отмеченные выше процессы, в условиях расширения международных связей и

широкого использования разнообразных скоростных средств передвижения по всей планете, накладываясь друг на друга и взаимно потенцируя эпидемиологический потенциал каждого из них, закономерно привели к быстрому увеличению в общей популяции числа инфицированных лиц и, соответственно, резко повысили вероятность их контакта со здоровыми лицами.

Нельзя не отметить, что за последнее десятилетие произошло заметное изменение этиологической структуры ТВГ и отчетливое доминирование в ней ВГС-инфекции. К сокращению заболеваемости ГВ в целом ряде регионов мира и, одновременно, к относительному увеличению случаев ГС в балансе общей заболеваемости ТВГ способствовали следующие обстоятельства: а) расширение масштабов применения вакцины против ГВ - за четверть века с небольшим такой вакцинацией было охвачено около 150 млн человек; б) систематическое исследование переливаемой крови и ее доноров на маркеры инфицирования ВГВ началось примерно на 20 лет раньше, чем тестирование на наличие антител к ВГС; в) продолжающееся расширение масштабов инъекционного потребления наркотических средств, создавшее условия для более интенсивного распространения ВГС-инфекции и г) увеличение числа больных хроническим ГС за счет того, что ВГС-инфекция, в отличие от ВГВ-инфекции, характеризуется значительно большими показателями хронизации (75-80% против 10%) и частоты течения в субклинических формах (как минимум, в 2 раза).

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация привела к тому, что человечество "вошло" в XXI век, уже осознавая, что его сопровождают такие "неудобные попутчики", которые пристроились к "локомотиву" бурно развивающейся медицины и, продолжая "пользоваться" благами цивилизации, расширяют ареал своего существования.

И, если человечеству, благодаря созданию и рациональному применению вакцины, удалось добиться последовательного сокращения ареала для ВГВ-инфекции, то эффективные средства, пригодные для контроля ВГС-инфекции, способные принципиально изменить к лучшему эпидемиологическую ситуацию в отношении этой инфекции и ощутимо снизить быстроту распространения ГС, все еще не созданы.

Принимая во внимания глобальный характер распространения гепатотропных ТВИ и сравнительно низкую эффективность существующих ныне средств и методов их профилактики и лечения связанных с ними заболеваний, трудно надеяться, что эта проблема будет решена уже в обозримом будущем. Во всяком случае, следует иметь ввиду, что многие актуальные вопросы этой проблемы все еще ждут своего решения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белозеров Е.С., Иоанниди Е.А. Курс эпидемиологии. Элиста: АПП Джангар, 2005, 136 с.; 2. Голосова Т.В., Никитин И.К. Ге-

мотрансмиссивные инфекции. М.: МИА, 2003, 191 с.; 3. Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции: проблемы классификации и номенклатуры. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с.55-60; 4. Жданов В.М. Происхождение вирусов. М.: Медицина, 1990; 5. Каиров В.А. Вирусные гепатиты В и С как внутрибольничные инфекции. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Мат-лы Российской научно-практической конференции М., 2003, с.29-30; 6. Ковалева Е.П., Семина Н.А., Храпунова И.А. и др. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов. - Эпидемиология и инфекционные болезни (Москва), 2000, N.2, с.40-43; 7. Курбанова С.А., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.2, с.71-73; 8. Мамедов М.К. К 25-ти летию глобального уничтожения натуральной оспы. - Биомедицина, 2005, N.4, с.53-57; 9. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека: успехи, перспективы и проблемы. - Биомедицина, 2006, N.1, с.41-47; 10. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы иммунопрофилактики вирусного гепатита D. - Биомедицина, 2006, N.2, с.34-39; 11. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Механизм инфицирования как основа классификации групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В и С. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.42-45; 12. Мамедов М.К., Михайлов М.И. От вируса гепатита С до ТТВ и далее. - Вирусные гепатиты, 2005, N.2, с.11-15; 13. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Место трансфузионных вирусных инфекций в эпидемиологической классификации. - Экоэнергетика (Баку), 2006, N.2, с.42-45; 14. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции - проблема современной медицины. - Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2006, N.1, с.3-10; 15. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семенов Т.А., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.2, с.4-12; 16. Мамедов М.К., Гяясбейли С.Р., Рагимов А.А. и др. О значении трансфузионных вирусных инфекций в современной медицине. - Здоровье, 1999, N.6, с.57-59; 17. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Эволюция взглядов на этиологию гепатита: от дискразической теории к вирусной. - Вирусные гепатиты (Москва), 2004, N.1, с.3-7; 18. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К сорокалетию открытия "австралийского" антигена. - Ж. микробиологии (Москва), 2004, N.5, с.119-124; 19. Михайлов М.И., Попова О.Е., Дадашева А.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди больных, находящихся на программном гемодиализе. - Здоровье (Баку), 2005, N.4, с.47-49; 20. Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Трансфузионная иммунология. М.: ВУНМЦ, 2004, 269 с.; 21. Семенов В.Ф. История фармации. М.: ИКЦ МарТ, 2004, с. 265-268; 22. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003, 383 с.; 23. Cambridge illustrated history of medicine. Ed. R.Porter. Cambridge university press, 2004, 400 p.; 24. Collier L., Oxford J. Human virology. NY: Oxford University Press, 2006; 25. Viral hepatitis. Eds. H.Thomas, S.Lemon, A.Zuckerman. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005, 876 p.

**SUMMARY**

**Global spreading of transfusion viral hepatitis as a unforeseen consequence of technologic progress in medicine**  
**M.Mamedov, A.Dadasheva**

*In the review the authors described global spreading of viral hepatitis B and C infections as a unforeseen consequence of development of new technologies in clinic and preventive medicine and clear out the novel invasive methods applied for therapy create new ways for viruses dissemination.*

Поступила 13.02.2008

## Роль инъекционной наркомании в распространении трансфузионных вирусных инфекций

А.Э.Дадашева, М.К.Мамедов, А.А.Кадырова

Республиканский центр по борьбе со СПИД,  
Национальный центр онкологии, г.Баку

Трансфузионные вирусные инфекции (ТВИ), важнейшими из которых сегодня являются инфекции, вызванные вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), в настоящее время характеризуются глобальным распространением - число лиц, вовлеченных в вызванные ими эпидемические процессы, в общей сложности во всем мире превосходит 1 млрд человек, а ежегодный ущерб, наносимый мировой экономике обусловленными ими заболеваниями и их осложнениями, исчисляется миллиардами долларов США [5, 8].

Вместе с тем, необходимо особо подчеркнуть, что эти три инфекции сближает не только их повсеместное распространение, но и, главным образом, наличие у них целого ряда общих особенностей, выделяющих их в особую группу инфекций и существенно отличающих от многих других инфекций.

Важной особенностью этих инфекций на современном этапе развития общества следует признать то, что все три ТВИ распространены преимущественно среди представителей нескольких, одних и тех же и сходных по составу, профессионально и социальных (поведенчески неблагополучных) групп населения, называемых "группами, отличающимися высоким риском инфицирования" или короче - "группами с высоким риском инфицирования" (их также именуют "наиболее уязвимыми" группами). Именно эти группы, в которых обеспечиваемая парентеральным механизмом передачи циркуляция возбудителей ТВИ наиболее интенсивна, имеют важное значение в поддержании эпидемического процесса в общей популяции населения во всех регионах мира [6].

Каждую из таких групп формируют лица, выделяемые из общей популяции населения именно по признаку повышенной вероятности инфицирования возбудителями ТВИ в силу более частых, более длительных или более тесных контактов с потенциальными источниками инфекции. При этом, одну из важнейших в эпидемиологическом отношении групп высокого риска инфицирования возбудителями ТВИ формируют регулярные потребители инъекционных наркотиков (ПИН).

В настоящем сообщении мы попытались, кратко охарактеризовав инъекционную наркоманию (ИНМ), как практику парентерального введения психотропных веществ в организм, раскрыть истоки и причины формирования взаимосвязи ТВИ и ИНМ и показать эпидемиологическое значение этой взаимосвязи в ка-

честве фактора, не только способствовавшего распространению ТВИ в глобальном масштабе, но и препятствующего повышению эффективности борьбы с ТВИ.

Поставив перед собой эту цель, прежде всего рассмотрим важнейшие объективные предпосылки появления самого явления ИНМ.

Психотропные вещества, оказывающие на организм сильное эмоциогенное воздействие, к которому при повторных поступлениях в организм формируется патологическое пристрастие, ныне объединяемые под общим названием "наркотики", известны с древних времен. Однако, если традиционное экспонирование в ротовой полости ("сосание"), вдыхание через нос и курение элементов растений, содержащих вещества с наркотическим действием, имеет более, чем 5-ти тысячелетнюю историю, то инъекционное введение наркотиков, т.е. инъекционная наркомания - поистине "грешное дитя" цивилизации, а вся ее история едва насчитывает полтора столетия.

Объективные предпосылки для зарождения ИНМ сформировались в недрах медицины. Как ни парадоксально, но ими стали два технологических достижения медиков и фармацевтов 19 века: разработка методов выделения и очистки смесей органических веществ, позволивших получить растворимые формы психотропных веществ, а также наладка промышленного производства шприцев и инъекционных игл. Именно эти достижения, в условиях все возрастающей потребности в высокоэффективных анальгетических лекарственных препаратах, в итоге привели к широкому использованию нового пути введения лекарств - парентерального.

К середине 19 века наркотические анальгетики уже широко использовались в медицинской практике - препараты опия применяли при лечении многих болезней в качестве обезболивающего и успокаивающего средства. К этому времени препараты опия широко использовались и в среде наркоманов.

В 1804 г. немецкий фармацевт Фридрих Серторнер выделил из опиума кристаллы вещества, обладавшего сильным наркотическим действием, и назвал его "морфием" (от мифологического имени бога сновидений - Морфея, сына Гипноса - бога сна). Намного позже выяснилось, что морфий (в современной терминологии - морфин), будучи одним из главных алкалоидов опия, содержится в маке снотворном *Papaver somniferum* и является вообще первым алкалоидом,

полученным в очищенном виде. Уже в 20-е гг 19 в растворы морфина широко использовались врачами в форме принимаемых внутрь капель, и хотя его наркотические свойства были уже известны, он не был столь популярен, как другие продукты опия среди не только врачей, но и наркоманов. Расширение его использования было напрямую обусловлено появлением возможности введения парентеральным путем.

Широко доступная возможность парентерального введения растворенной формы наркотиков, как и любых других веществ, появилась благодаря изобретению шприца и полых металлических игл. Отметим, что описанная в литературе первая внутривенная инъекция человеку, была осуществлена в Лондоне еще в 1658 г. - тогда раствор соли из свиного пузыря был введен (выдавлен) в вену через остро заточенное гусиное перо. Понятно, что такая технически сложная манипуляция не могла найти широкого применения, хотя попытки применять метод внутривенного введения растворов лекарств продолжались на протяжении и последующих двухсот лет.

Историки медицины полагают, что первый стекляннно-металлический шприц с поршнем был изготовлен еще в 1838 г. по заказу известного французского венеролога Филиппа Рикора (Ph.Record), который использовал его лишь для уретральных инстилляций (этот факт нашел отражение в названии "шприца Record,a", противопоставляемом цельностеклянному шприцу конструкции Люэра, производство которого было налажено лишь почти полвека спустя).

Однако, в действительности, появление доступной практически врачам модификации шприца связано с именем чешского врача Карла Габриэля Праваца, по чертежу которого в 1853 г. было начато изготовление шприцев, специально предназначенных для инъекций и по конструкции близких к современному шприцу. Такой шприц был снабжен градуированным металлическим поршнем, позволяющим дозировать объем вводимого раствора, а также павильоном для прикрепления к нему полый иглы. Одновременно с этим, по технологии, ранее разработанной французом А.Лафаргом, было налажено изготовление и металлических инъекционных игл.

Уже в 1855 г шотландский врач Александ Вуд показал, что обезболивающий эффект морфина многократно возрастает при его подкожном введении. Считается, что именно это открытие стало первым толчком к расширению сферы применения инъекций в клинической медицине. Расширению сферы применения инъекционного метода способствовала разработка метода стерилизации растворов, применение которого позволило резко снизить частоту септических осложнений, развивающихся после инъекций, а также создание в 1886 г технологии изготовления ампул - запаянных стеклянных сосудов для хранения определенных доз простерилизованных растворов лекарственных препаратов.

Считается, что первоначальное распространение морфиновой наркомании (морфинизма) было связано

с военными компаниями - использование его в качестве обезболивающего в части случаев приводило к формированию морфиновой зависимости. Есть данные о том, что этот процесс впервые был отмечен во время Гражданской войны в США (1864-1865) - после ее окончания такая зависимость возникла более, чем у 400 тысяч человек.

В Европе морфинизм получил распространение после франко-прусской войны (1870-1871) - вернувшиеся с нее немецкие военные чуть ли не в половине случаев оказались морфинистами. Уже в 1880 г на одной из международных конференций было заявлено о появлении новой болезни - "наркомании", вызванной злоупотреблением наркотическими веществами и, в частности, вводимым парентерально морфином.

Однако, если возникновение ИНМ связывают с морфином, то ее всемирное распространение обусловлено появлением другого опиоидного наркотика - героина. В 1874 г лондонский химик Алдер Райт впервые получил диацетилморфин, а в 1898 г сотрудник немецкой фармацевтической компании "Байер АГ" Феликс Хоффман разработал простую и высокоэкономичную методику его получения из опия. В том же году эта фирма наладила промышленное изготовление этого вещества в качестве эффективного противокашлевого средства под коммерческим названием "героин" и прекратила его выпуск лишь через 15 лет, после доказательства наличия у героина выраженных наркотических свойств. Уже в 1914 г. в США был принят закон, резко ограничивающий его применение, а в 1924 - закон, запрещающий его любое (и даже медицинское) использование.

Однако к этому моменту героин успел обрести необычайную популярность в среде наркоманов и начал успешно вытеснять из нее морфин - по наркотической активности и скорости привыкания героин оказался во много раз сильнее морфина, а его производство в подпольных лабораториях было несравненно рентабельнее, нежели изготовление морфина. Эти "преимущества" привели к быстрому расширению масштабов героиновой наркомании.

Опасность продолжающегося распространения ИНМ побудила мировое сообщество начать борьбу с этим явлением. Еще в 1920 г Лига Наций учредила специальную международную комиссию по контролю над международной торговлей легальными наркотическими лекарственными препаратами (героином, морфином и их модификациями, выпускаемыми под другими названиями). До 2-й мировой войны было заключено два женеvских "соглашения о морфии".

Однако, эти и ряд других законодательных мер не смогли поставить реальную преграду для нелегального производства и оборота наркотических веществ, а их систематический международный транспорт по контрабандным каналам привел к возникновению целой отрасли незаконного, но весьма прибыльного транснационального предпринимательства - наркобизнеса.

Особую роль в расширении сферы применения

инъекционных наркотиков сыграла 2-я мировая война - в странах, принимающих в ней участие, объемы легального производства этих препаратов возросли в сотни раз, а доступ к ним в условиях военного времени значительно расширился. Поэтому после ее окончания количество ПИН в мире стало исчисляться миллионами [1].

После войны ситуация не изменилась к лучшему, и процесс роста числа ПИН продолжался. И несмотря на принятие в десятках стран мира специального законодательства, ставящего оборот наркотиков вне закона, и многочисленные международные запреты на их оборот, темпы распространения ИНМ не снижались (это, в свое время, послужило поводом назвать ее "эпидемическим неинфекционным заболеванием"), а само явление к последней четверти 20 века обрело характер глобальной медико-социальной проблемы [12].

Несмотря на то, что мировая статистика, отражающая интенсивность потребления инъекционных наркотиков, дает лишь ориентировочное представление о сложившейся ныне ситуации (правительства многих государств неохотно оглашает масштабы проблемы распространения наркотиков в своих странах), согласно опубликованным данным, в настоящее время в практику потребления инъекционных наркотиков в мире, только по официальным данным ВОЗ, вовлечено до 15 млн человек, а мировой оборот наркобизнеса достигает 100 миллиардов долларов США. Даже эти, весьма неполные данные, не оставляют сомнений в том, что распространение ИНМ обрело характер своеобразной пандемии и сегодня составляет серьезную угрозу здоровью и социальному благополучию всего человечества [11].

Для демонстрации важной роли ИНМ в распространении ТВИ достаточно рассмотреть лишь несколько "ключевых" обстоятельств.

Не касаясь вопросов о природе и механизмах развития болезненного пристрастия к наркотикам, отметим лишь то, что их длительное потребление приводит к формированию особого психотипа личности, особенностью которого является резкое и прогрессирующее сужение мотивационной сферы - смысл существования концентрируется лишь на "добывание" и потребление психотропных препаратов, а все остальные стороны не только общественной, но и личной жизни остаются вне интересов такой личности. Это неизбежно приводит к отчуждению этих лиц от общества и к их социальной самоизоляции. Более того, многие потребители инъекционных наркотиков испытывают на себе негативное "давление" со стороны общества в форме дискриминации и стигматизации, оказываясь в социальной изоляции.

У многих потребителей наркотиков неизбежно появляются материальные проблемы, обусловленные необходимостью "добывать" наркотические препараты. Попытки решения этих проблем приводят к вовлечению их в криминальную деятельность. Это, вместе с законами, криминализирующими хранение наркотиков для личного употребления, приводят к тому, что в больши-

нстве стран большой процент потребителей наркотиков периодически подвергается тюремному заключению.

Оказавшись в такой ситуации, ПИН вынуждены сближаться с другими людьми, имеющими с ними общие интересы, т.е. также потребляющими наркотики. Общность пагубного интереса в итоге приводит к формированию небольших групп людей, консолидированных между собой лишь по одному признаку - непреодолимой потребности в регулярном потреблении наркотиков.

Существенной особенностью этих групп является то, что в их составе преобладают лица с низким социальным и образовательным уровнем. Поэтому не удивительно, что в пределах этих групп инъекционное введение психотропных средств осуществляется без соблюдения каких-либо мер безопасности. Соответственно, риск инфицирования членов таких групп возбудителями ТВИ в десятки раз превышает таковой среди представителей основной части населения, не относящейся ни к одной из групп высокого риска инфицирования. Более того, вероятность инфицирования этими вирусами прямо повышается по мере увеличения продолжительности времени пребывания в среде наркоманов, а риск инфицирования наиболее велик у "начинающих" наркоманов, которые получают наркотик после наркоманов "со стажем" [2].

Высокий риск инфицирования у ПИН'ов обусловлен несколькими объективными причинами.

Во-первых, это преобладание группового приема наркотиков с применением для этой цели общих (хотя и одноразовых) шприцев и игл - после инъекции одному человеку шприц сразу передается следующему человеку, который затем передает его третьему, и т.д. Во-вторых, при внутривенном введении наркотика попадание иглы в вену контролируется насасыванием в шприц крови, что ведет к инфицированию полости шприца и просвета иглы - в отсутствие процедуры стерилизации это резко повышает вероятность передачи вирусов с кровью. В-третьих, при групповом приеме зачастую используются психотропные вещества, которые непосредственно перед введением изготавливаются из "полуфабрикатов" по технологиям, включающим растворение реагентов в крови человека в общей посуде и фильтрацию ("для очистки" или для проверки качества препарата). Это расширяет возможности контаминации вирусами самого раствора наркотика (в которых, как было доказано, вирусы могут выживать, по меньшей мере, несколько дней) и становится причиной одновременного инфицирования нескольких человек от одного наркомана.

Перечисленные и некоторые другие факторы заметно "облегчают" проникновение вирусов в организм наркоманов - именно поэтому в пределах групп наркоманов ТВИ распространяются намного быстрее, чем в любых других группах с высоким риском инфицирования [3, 4].

Итак, становится очевидным, что потребители инъекционных наркотиков являют собой особую

группу лиц, которые, в силу названных выше причин, в значительно большей степени подвержены риску инфицирования теми патогенными агентами, которые способны передаваться гемоконтактным путем. Ясно, что однажды "проникнув" в среду наркоманов, такие агенты обретают возможность к активной и беспрепятственной циркуляции "внутри" такой группы.

Высказано мнение о том, что массовое проникновение ВГВ и ВГС в среду инъекционных наркоманов произошло в период после 2-й мировой войны, когда появились сотни тысяч участников войны, которым переливалась кровь, в том числе, контаминированная этими вирусами. Поскольку с 1970 г в практику начали внедряться методы серологической идентификации инфицированных ВГВ доноров крови и контаминированной этим вирусом крови, интенсивность этого процесса в отношении ВГВ начала снижаться. В то же время, последующие 20 лет, пока не были созданы доступные методы идентификации маркеров инфицирования ВГС, этот вирус продолжал распространяться с переливаемой кровью и, соответственно, проникать в среду ПИН'ов.

Последствия же "проникновения" передающихся трансфузионным путем вирусов в среду ПИН'ов нетрудно себе представить - в этой среде формируется интенсивно функционирующие резервуары соответствующих инфекций. Более того, в условиях интенсивной циркуляции повышается вероятность инфицирования одних и тех же лиц различными штаммами вирусов, что создает благоприятные условия для генетической рекомбинации между ними и может способствовать повышению не только их вирулентности, но и инфекционности.

Иными словами, широкое распространение ИНМ выступило в качестве еще одного, причем, весьма эффективного, фактора передачи инфекции, обусловившего широкое распространение ТВИ посредством гемоконтактного механизма инфицирования их возбудителями.

Здесь же надо отметить, что в силу высокой частоты течения в субклинических формах (при ВГВ- и ВГС-инфекциях) и длительного скрытого периода (при ВИЧ-инфекции) инфицированные ПИН'ы продолжительное время остаются внешне здоровыми, продолжая быть источником инфекции. Поэтому сформировавшиеся группы ПИН'ов, являющиеся одной из наиболее важных в эпидемиологическом отношении групп с высоким риском инфицирования, "автоматически" становятся популяцией, играющей исключительно важную роль в поддержании эпидемических процессов, вызванных возбудителями ТВИ.

Весьма важно и то, что из сформировавшихся в группах ПИН'ов и устойчивых во времени "коллективных" источников инфекции вирусы периодически "выносятся" в общую популяцию населения.

Такой "вынос" вирусов из среды ПИН'ов может осуществляться посредством парентерального пути, однако в условиях жесткого контроля переливаемой

крови эпидемиологическое значение этого пути ограничено. Разумеется, что "вынос" инфекции может происходить и "через" матерей, вовлеченных в ИНМ, - инфицирование новорожденных в момент родов и в дальнейшем - при грудном вскармливании младенцев. Однако, наиболее важное значение в проникновении возбудителей ТВИ имеет их способность (в основном, у ВГВ и ВИЧ) распространяться половым путем [9].

Если "выход" ВГС за пределы этих резервуаров происходит достаточно редко и, в основном, искусственными путями (обычно - вместе с ВИЧ), то ВГВ и ВИЧ, обладая более выраженной способностью распространяться половым путем, эффективно реализуют эту способность и с высокой частотой проникает в общую популяцию остального населения [10].

Половой путь становится причиной заражения сексуальных партнеров внутри семей, а нередко и за пределами семей и далее по цепочке других людей. Следует иметь в виду, что на фоне снижения уровня критического отношения к собственной безопасности и безответственного отношения к окружающим, свойственных для большинства ПИН'ов, они, пренебрегая средствами индивидуальной защиты, легко вступают в беспорядочные половые (порой гомосексуальные) связи, нередко становясь непосредственными участниками актов сексуального насилия и, таким образом, "попадают" в состав других групп высокого риска заражения ТВИ.

Важную роль в распространении ТВИ в качестве промежуточного звена в передаче вирусов от потребителей наркотиков в сообщество людей, не принимающих наркотики, отводят работникам секс-безнеза, особенно, вовлеченным в ИНМ, предоставляющим сексуальные услуги в обмен на наркотики или за деньги, на которые впоследствии они могут приобрести наркотики.

Значение ПИН'ов как распространителей ТВИ было особенно велико во многих развивающихся странах, которые на протяжении многих десятилетий оставались прибыльным рынком сбыта наркотиков - в некоторых из них популяция ПИН'ов достигала 2-3% всего населения. Очевидно, что даже случайный "занос" вирусов в среду ПИН'ов приводил к их быстрому распространению в широких слоях населения на всей территории таких стран.

Необходимо особо подчеркнуть, что во многих странах именно распространение практики ИНМ считается важнейшей причиной ускорения темпов распространения ВГС- и ВИЧ-инфекций. При этом, более быстрое распространение ВГС и ВИЧ среди ПИН'ов обусловлено не какими-то особенностями этих вирусов, а высокой активностью факторов передачи вируса и, в частности, практикой регулярного группового использования одних и тех же шприцев, игл и др. И именно в силу последнего, ВИЧ и ВГС намного быстрее распространяются в популяции ПИН'ов, нежели в любых других группах.

В экономически развитых странах, на фоне последовательного снижения роли путей инфицирования

возбудителями ТВИ, опосредованных медицинскими манипуляциями, значение ПНМ в качестве основы распространения этих инфекций за последние четверть века значительно возросло. Сегодня в ряде таких стран эпидемиологическая опасность ПИН'ов, как распространителей ТВИ намного превосходит все вместе взятые медицинские процедуры.

Следует особо подчеркнуть, что поскольку количество ПИН'ов в мире исчисляется миллионами, их сообщества представляют собой активно функционирующие резервуары этих инфекций. Поэтому сегодня именно ПИН'ы остаются важнейшими источниками этих инфекций, продолжающие распространять их в обществе и плохо поддающиеся контролю со стороны общества и системы здравоохранения.

И, наконец, закономерная принадлежность большинства ПИН'ов к социально-неблагополучным слоям населения, соответственно "привязывает" к этим слоям и ТВИ. Способность же их возбудителей передаваться половым и трансфузионным путями превращает ее в инфекции, являющиеся сателлитами социальных групп населения, вовлеченных в промискуитет и наркоманию. В этом смысле, все ТВИ несут на себе печать социальной проблемы.

Таким образом, изложенное выше демонстрирует тот факт, что широкое распространение ТВИ во всем мире обусловлено не только негативными последствиями технологического прогресса в медицине и расширением сферы применения новых инвазивных методов лечения, но и, во многом, глобализацией масштабов такого ныне социально значимого и плохо поддающегося контролю со стороны общества явления, как каковой должна быть признана ИНМ.

Интенсивная циркуляция возбудителей ТВИ именно среди лиц, вовлеченных в ИНМ, обеспечивает сохранение высокой активности эпидемических процессов, обусловленных возбудителями ТВИ, и поддержание существования в обществе коллективных очагов этих инфекций.

Проблема ИНМ остается острой и сегодня, и несмотря на значительные усилия правительств многих стран мира и целого ряда международных правительственных и неправительственных организаций, ожидать ее разрешения в обозримом будущем не приходится. Это означает, что потребители инъекционных наркотиков по-прежнему будут оставаться одной из наиболее важных и значительных по численности групп населения многих стран, отличающихся высоким риском инфицирования не только ВГВ и ВГС, но и ВИЧ, а значит - и наиболее существенной по значению группой населения, продолжающей интенсивно

распространять ТВИ на планете. Это позволяет прийти к выводу о том, что последовательная борьба с ИНМ должна быть признана одним из важнейших направлений социальной профилактики ИНМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Е., Сиволан Ю.П., Савченков В.А. Поражение печени в наркологической практике. М.: Анахарсис, 2002;
2. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфицирования возбудителями парентеральных вирусных гепатитов среди здоровых лиц и представителей групп высокого риска инфицирования. - Достиж. мед. науки и практики в Азербайджане, 2005, N.1, с.41-44;
3. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Вторичные инфекции у потребителей инъекционных наркотиков, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. - Биомедицина, 2008, N.1, с.51-52;
4. Ковалева Е.П., Семин Н.А., Храпунова И.А. и др. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов. - Эпидемиология и инфекционные болезни (Москва), 2000, N.2, с.40-43;
5. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Глобальное распространение трансфузионных вирусных гепатитов как непредвиденное последствие технологического прогресса в медицине. - Биомедицина, 2008, N.2, с.3-8;
6. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семенов Т.А., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.2, с.4-12;
7. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека: успехи, перспективы и проблемы. - Биомедицина, 2006, N.1, с.41-47;
8. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные инфекции - проблема современной медицины. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.1, с.5-10;
9. Михайлов М.И., Попова О.Е., Дадашева А.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С среди лиц, вовлеченных в практику парентеральной наркомании. - Биомедицина, 2005, N.3, с.38-39;
10. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М. ВИЧ-инфекция и трансфузионные вирусные гепатиты: аспекты эпидемиологии, клиники и лечения. - Биомедицина, 2007, N.2, с.8-12;
11. Aceijas C., Stimson G., Hickman M., Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. - AIDS, 2004, v.18, p.2295-2303;
12. De la Fuente L., Bravo M., Barrio G. et al. Lessons from the history of the HIV/AIDS epidemic among Spanish Drug Injectors. - Clinical Infectious Diseases, 2003, v.37S, p.410-415.

## SUMMARY

### *Role of injection drug abusing in dissemination of transfusionally-transmitted viral infections*

*A.Dadasheva, M.Mamedov, A.Kadyirova*

*The paper is dedicated to role of injection (parenteral) narcotic drug abusing (NDA) in dissemination of transfusionally-transmitted viral infections (TTVI): hepatitis B and C infections and acquired immune deficiency infection. The authors presented most important events reflected history of NDA development and briefly characterized main factors predetermined connection of TTVI and NDA practice.*

Поступила 13.03.2008



## Особенности поражения центральной нервной системы у новорожденных детей при внутриутробных инфекциях

А.К.Мамедбейли

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последнее десятилетие наблюдается увеличение частоты внутриутробных инфекций (ВУИ), имеющих высокий удельный вес в структуре акушерско-гинекологической патологии, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности, а также возрастание их роли в генезе перинатальных поражений ЦНС. Последствия перенесенных внутриутробных инфекций могут являться частой причиной неврологической патологии и инвалидизации у детей старшего возраста [1, 2, 3]. Согласно результатам исследований российских ученых, частота ВУИ среди детей, рожденных живыми, колеблется от 27,4-36,6% до 65% (в группе высокого инфекционного риска); в структуре перинатальной смертности доля инфекции составляет 65,6% [4, 5, 6, 7]. В современных условиях происходит смена этиологически значимых инфекций перинатальной патологии, ведущая роль среди которых принадлежит цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции, вызываемой вирусом простого герпеса (ВПГ), хламидиозу, уреамикоплазмозу [7, 9].

Европейское региональное бюро ВОЗ относит герпесвирусные инфекции в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии, так как при данном заболевании нет полного завершения цикла иммунной реакции [8]. Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. Новорожденный может заразиться герпетической инфекцией внутриутробно, во время родов или постнатально, но в 75-80% случаев инфицирование происходит во время родов, вследствие чего развиваются тяжелые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных. (10). У новорожденных с герпесвирусной инфекцией существует высокая летальность (до 90% у больных с генерализованной инфекцией при отсутствии химиотерапии) и тяжелые психоневрологические повреждения.

Согласно исследованиям В.И.Кулакова, Ю.И.Барашнева (2006), герпес-вирусы вызывают до 30% спонтанных аборт на ранних сроках беременности, свыше 50% поздних выкидышей и занимают второе место по тератогенности после вируса краснухи. Внутриутробная герпес-вирусная инфекция - социально-обусловленная, неуправляемая причина перинатальной смертности и ранней психоневрологической инвалидности: ДЦП, эпилепсия, гемипарез, слепоты и др. Вирус простого герпеса, при заражении

плода на ранних сроках, приводит к ранней его гибели, выкидышам, развитию гидроцефалии и др.

Внутриутробная герпес-вирусная инфекция - это осложнения генитального герпеса (ВПГ - вирус герпеса простого 2-го типа) у беременной женщины. Среди инфицированных новорожденных, родившихся у матерей с первичной формой генитального герпеса (ВПГ-2), риск смерти или развития серьезных неврологических последствий оценивается до 50%.

Поражения нервной системы при герпетической инфекции обычно проявляются синдромами, свойственными перинатальным повреждениям мозга: угнетения, возбуждения, судорожным синдромом, комой. Тяжесть и длительность упомянутых синдромов весьма вариабельна; часто они сменяют друг друга через короткие промежутки.

Клинические проявления повреждений мозга у новорожденных герпес-вирусной этиологии можно разгруппировать: генерализованная инфекция с энцефалитом, герпесвирусная инфекция с ограниченным энцефалитом, транзиторные неврологические изменения, пороки развития мозга. У больных с генерализованной инфекцией с энцефалитом отмечается мультиорганное поражение: одновременные изменения висцеральных органов (гепатоспленомегалия, панкреатит, пневмония, кровоизлияния в надпочечники и др.) и повреждения нервной системы. При этой форме клинически часто выявляются синдромы угнетения, иногда комы, судорожный синдром и глазная симптоматика. При эхоэнцефалографии в остром периоде выявляются отек и набухание мозга, гиперэхогенность подкорковых ганглиев, таламусов с последующим развитием атрофического процесса и гидроцефалии. При этой форме наиболее часто выявлялись вирусспецифические антигены (80%) как в крови, так и в ликворе; у остальных больных они выявлялись только в крови или в ликворе. Часть из этих больных погибла (20%), а у части развивается серьезные изменения: ДЦП, гемипарезы (46%). Признаки острых изменений в головном мозге при этой форме свидетельствуют о том, что одним из факторов патогенеза является вирусемия, а заражение происходит в последний месяц беременности или интранатально - при прохождении плода через инфицированные родовые пути.

У новорожденных с герпесвирусной инфекцией с ограниченным энцефалитом при эхоэнцефалографии выявляются кистозные полости в веществе темных, лобных, височных долей, многокамерные субэпендимальные кисты, васкулиты. Клинически при этом вы-

являются синдромы, свойственные перинатальным повреждениям мозга. В 30 % случаев при наличии серьезных морфологических изменений, выявляемых при эхоэнцефелографии, клинических проявлений может и не быть, но они, при отсутствии специфической терапии, могут появиться уже через 2-3 месяца после рождения.

По данным О.Е.Озеровой, И.В.Орловской (2005) эхоэнцефалографические изменения у 2/3 новорожденных с тяжелой формой герпес-вирусной инфекции свидетельствовали об остром характере патологического процесса: отек, набухание, участки некроза, возникающие в процессе наблюдения. У 1/3 новорожденных выявлены различные виды внутричерепной патологии, на развитие которой требуется определенное время: у 21% - точечные и линейные структуры в области базальных ганглиев и таламусов кальцификаты. У 20 больных были выявлены пороки развития мозга (порэнцефалия, микроцефалия). У остальных отмечены сочетанные изменения.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является наиболее частой врожденной вирусной патологией и служит основной причиной врожденных пороков, задержки психического и умственного развития у детей раннего возраста, не имеющих хромосомных нарушений. В США ежегодно регистрируется не менее 7000 пациентов с неврологическими нарушениями цитомегаловирусной этиологии. В различных странах мира частота внутриутробного заражения плода цитомегаловирусом (ЦМВ) колеблется от 0,3 до 3%. ЦМВИ, развившаяся внутриутробно, может вызывать серьезные поражения плода, вплоть до его гибели. Изменения со стороны ЦНС занимают существенное место в симптоматологии врожденной ЦМВИ. Дети рождаются с малой массой тела, преобладают рефлексы угнетения, иногда наблюдаются расстройства актов глотания и сосания. Часто отмечается косоглазие и нистагм, мышечная гипотония, сменяющаяся повышенным тонусом мышц конечностей. Могут выявляться микроцефалия и гидроцефалия. При УЗИ находят кисты в веществе головного мозга. Показано, что внутриутробная ЦМВИ может приводить к рождению детей с тяжёлыми неврологическими расстройствами, вызывать поражения зрительного и слухового нервов, а также различные соматические повреждения [26, 28]. Однако у части детей внутриутробное инфицирование проявляется лишь к 5 - 7 годам в виде нарушения зрения, слуха или задержки умственного развития [13].

Более высокая частота патологии ЦНС встречается у новорожденных, родившихся от матерей, перенесших ЦМВИ во время беременности. По данным Введеневой (1997), каждый третий ребенок с внутриутробной ЦМВИ рождался в асфиксии с оценкой по шкале Апгар 6 баллов и ниже, почти каждый второй - недоношенным, и у всех детей отмечалась неврологическая симптоматика. У 78% детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ, к 3-4-м годам жизни сохранялись нарушения психомоторного развития, затруднявшие адаптационные процессы. У 22% из них

сохранялась экскреция вируса.

По данным О.А.Поповой (2006), герпес- или/и ЦМВ-инфицирование выявляется у 55,3% детей до года с перинатальной патологией ЦНС (ППЦНС) с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (ГГС). При этом персистирующая вирусная инфекция проявляется длительно текущим, резистентным к терапии ГГС. В результате исследования также было установлена прямая корреляционная связь между напряжением специфического противовирусного иммунитета и тяжестью протекания ГГС.

Согласно данным Ф.Г.Кадиева (2007), у женщин, инфицированных ЦМВИ и ВПГ-1,2, высока вероятность рождения детей с синдромом задержки внутриутробного развития плода в 70,7% случаев. У этих новорожденных с ЗВУР преобладает генерализованная (44,2%) форма врожденной ЦМВИ, реже встречаются церебральная (24,2%) и резидуальная (10%) формы.

В результате исследований, проведенных Е.Ф.Горбуновым и др. (2006), было доказано, что поражение пуповины и её сосудов являются значимыми факторами в развитии риска и реализации в ВУИ. Сочетанное бактериальное поражение различных частей последа с изменениями хламидийной, микоплазменной, ДНК- или РНК-вирусной этиологии приводит к развитию субкомпенсированной, декомпенсированной плацентарной недостаточности и способствует генерализации ВУИ с поражением головного мозга у новорожденных. В последах в этих случаях отмечались париентальный хориманионит, интервиллезит, флебит и фуникулит.

В последнее время совершенствование методов диагностики позволило по-новому взглянуть на роль хламидий в патологических процессах неонатального периода. По данным ВОЗ, урогенитальным хламидиозом, вызываемым *C.trachomatis*, ежегодно заболевает около 89 млн. человек [17, 23].

Хламидийная инфекция является распространенным заболеванием периода новорожденности, отличающимся полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических симптомов. Клинически у новорожденных заболевание проявляется в виде конъюнктивита, назофарингита, бронхита, пневмонии, гастроэнтерита (гастроэнтеропатии), гепатита, проктита, вульвита, уретрита, а также менингита, менингоэнцефалита, миокардита и реактивного артрита. При этом можно говорить об острой форме хламидийной инфекции у новорожденных детей [15, 16, 17, 24]. Неспецифические проявления заболевания встречаются в виде неврологических нарушений, синдрома дыхательных расстройств, развития отеочного и геморрагического синдромов, гипербилирубинемии, замедленном восстановлении массы тела, возможно отсутствие клинических проявлений при наличии возбудителя [15]. На аутопсии чаще всего встречаются неспецифические изменения в различных органах и системах без локализованного воспалительного очага. А.В.Цинзерлинг (1989) обращает внимание на сходство структурных изменений при внутриутробном

хламидиозе и микоплазмозе, отличие заключается в меньших размерах пораженных клеток при хламидиозе (альвеолоцитов, гепатоцитов, нефротелия), менее выраженных изменениях цитоплазмы (практически полностью отсутствует свойственная микоплазмозу пенистость цитоплазмы)

Классическое описание "ватообразного" менингита при внутриутробном хламидиозе у новорожденных и грудных детей даны П.А.Самохиным и соавт. (1997). Авторы указывают на возможное развитие хламидийного менингохориоидита. В результате в морфогенезе хламидийных менингитов важную роль играют диффузное продуктивно-экссудативное воспаление и фибропластические процессы в мозговых оболочках.

Таким образом, в патогенезе развития органических поражений при хламидийной инфекции важная роль принадлежит активной стимуляции фибриллогенеза, вызываемой хламидиями. Именно склеротические процессы в различных органах будут оказывать влияние на дальнейшее развитие детей: бронхолегочная дисплазия при поражении легких, умственная отсталость и гидроцефалия при поражении центральной нервной системы, хронический гепатит и атрезия желчевыводящих путей при поражении печени.

Частота внутриутробного инфицирования при уреоплазмозе составляет 45%, при микоплазмозе - 3-20% [19, 20]. При внутриутробном микоплазмозе развивается генерализованный патологический процесс - поражаются органы дыхания и зрения плода, центральная нервная система (энцефалопатия, отставание в психомоторном развитии), печень, почки, кожные покровы, лимфатические узлы, геморрагический синдром и остеомиелит [24, 25]. По данным Ожегова А.М. и др. (2001), у значительной части детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию и смешанную с ней хламидийную и микоплазменную инфекцию в первые месяцы жизни, в раннем и дошкольном возрасте в 65,5% выявили функциональную и органическую патологию ЦНС.

Клиническая симптоматика врожденного токсоплазмоза имеет сходство с другими внутриутробными инфекциями, т.е. неспецифична. Неврологические дисфункциональные расстройства ярко выражены и сопровождаются комой, мышечной гипотонией или адинамией, судорогами, внутричерепной гипертензией, кальцификатами, выявленными на нейросонографии. Клиника врожденного токсоплазмоза становится специфичной в процессе постнатального развития, когда на первый план выступают симптомы поражения нервной системы, зрения и слуха, микрофтальмия, гидроцефалия, кальцификаты в мозговой ткани, хориоретинит, задержка психомоторного развития, глухота у старших детей. [1, 2, 5, 7].

По данным Е.И.Ким (2007), ВУИ оказывает влияние на функциональную активность головного мозга как непосредственным воздействием инфекционного агента и развивающейся при этом гипоксией, ведущей к формированию плацентарной недостаточности, так

и опосредственными нарушениями в состоянии здоровья женщин во время беременности и родов, что выражается изменениями показателей нервно-психического развития у детей до 3-х лет.

Опасность ВУИ заключается в том, что у детей, не имеющих клинических проявлений инфекции при рождении, в последующем проявляются значительная задержка умственного развития, хронически рецидивирующая внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, дефекты слуха, зрения, ДЦП, атаксия, трудности в обучении, дефекты речи, нарушения в поведении и другие минимальные или умеренные расстройства ЦНС.

Вышеизложенные данные литературы показывают, что фактор ВУИ в генезе поражения ЦНС у новорожденных является чрезвычайно значимым. Учитывая этиологический и клинический полиморфизм ВУИ у новорожденных, проблемные вопросы их диагностики и лечения, использование клинико-лабораторного и эпидемиологического мониторинга для выявления достоверных критериев поражения ЦНС, интерпретация полученных данных, имеют весьма важное значение в педиатрической практике.

В связи с актуальностью проблемы возникает необходимость дальнейших исследований в этой области с целью установления современных особенностей течения и степени поражения ЦНС, иммунного статуса и методов коррекции у новорожденных с ВУИ, что позволит обеспечить благоприятное течение заболевания и снизить частоту отдаленных последствий церебральных нарушений у детей.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Изд. "Триада-Х" Москва, 2001, 640 с.;
2. Введенева Г.А. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. Автореф. дисс...канд. наук. Санкт-Петербург, 1997, 21 с.;
3. Горбунов Е.Ф. Внутриутробные инфекции, их значение в перинатальной патологии, возможности диагностики и профилактики. - Вестник Новгородского государственного университета, 2006, N.35, с.42-44;
4. Долгих Т.И., Гашина Е.Н. Клинико-лабораторные аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2-го типа, у детей первого года жизни. - Педиатрия, N.3, 2003, с.14-18;
5. Евсюкова И.И., Королева Л.И. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции. - Педиатрия, 2003, N.2, с.82-87;
6. Запруднов А.М., Ю Мазанкова Л.Н., и др. Хламидийная инфекция у детей: диагностика, лечение, профилактика. - Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2002, N.3, с.46-49;
7. Калдына Т.В. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты вирусных инфекций у беременных женщин. Автореф.... дисс. канд. мед. наук, Омск, 2007, 20 с.;
8. Ким Е.И. Состояние здоровья детей раннего возраста из группы риска развития внутриутробных инфекций. Автореф.... дисс. канд. мед. наук, Хабаровск, 2007, 27 с.;
9. Малкова Е.М., Гавалов С.М., Гришаев О.Н. Хламидийная инфекция у новорожденных детей. Метод. рекомендации. Кольцово, 2001, 39 с.;
10. Новорожденные высокого риска. Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. Москва. Изд. "ГЭОТАР - Медиа", 2006, 528 с.;
11. Неонатология - национальное руководство. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. Москва. Изд. "ГЭОТАР-Медиа", 2007, 848 с.;
12. Озерова О.Е., Кудашов Н.И., Орловская И.В., Пенькова Ж.П. Ультразвуковые особенности структурных изменений головного мозга новорожденных с внутриутробной герпес-цитомегаловирусной инфекцией. - SonoAce-International, 2000, N.6, с.21-24;
13. Ожегов А.М., Мальцев С.В., Мьякишева Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей первого года жизни. - Педиатрия, N.2, 2001, с.26-30;
14. Ша

балов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. - Т.П. - 3-е изд., исправл. и доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2004, 640 с.; 15. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001, 96 с.; 16. Попова О.В. Особенности клинического течения и лечения церебральных нарушений у детей с персистирующими вирусными инфекциями. Автореф. дис. канд. мед. наук, Бишкек, 2006, 22 с.; 17. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Г.П. Иванова и др. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей. - Педиатрия, 2007, т.86, N.1, с.101-113; 18. Царегородцев А. Д., Рюмина И. И., Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по её снижению в Российской Федерации. - Российский вестник перинатологии и педиатрии, N.2, 2001, с.4-7; 19. Чешик С.Г. Внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. Метод. рекомендации. Москва, 2001, 32 с.; 20. Шипулина О.О., Сильц В.В., и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска выработанной и внутриутробной ЦМВ-инфекции. - Акушерство и гинекология, 2005, N.2, с.24-29; 21. Lujard Y, Maury L, Doit C, et al. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in newborns: personal data and review of the literature. - Arch Pediatr, 2005, 12(Suppl. 1), p.12-18; 22. Colarizi P., Chiesa C., Pacifico L. et al. Chlamydia trachomatis-associated respiratory disease in very early neonatal period - Acta Paediatr, 1996, v.85, N.8, p.991-994; 23. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7

(HHV7) - J. Pediatr, 2004, v.145(4), p.472-477; 24. Hardy R.D. Mycoplasma infections. - ACP Medicine, 2005, p.45-54; 25. Liberek A., Rytewska M. Szlagaty-Sidorkiewicz A. et al. Cytomegalovirus disease in neonates and infants-clinical presentation, diagnostic and therapeutic problem-own experience - Med. Sci. Monit., 2002, N.8(12), p.815-820; 26. Miller J.M., Martin D.H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women - Drugs, 2000, v.60, N.3, p.597-605; 27. Remington J.R., Klein J.O., Wilson C.B. et al. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed, 2006; 28. Remington J.S., Thulliez P., Montoya J.G. Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis. - Journal of Clinical Microbiology, 2004, v.42(3), p.941-945.

#### SUMMARY

#### ***Peculiarities of central nervous system' damage at newborns with intranatal infections*** **A.Mamedbeylie**

*The review dedicated to issues of intranatal infections influence to central nervous system of newborns and damages caused by them.*

Поступила 17.03.2008

## Критерии для внутрилабораторного контроля качества диагностических исследований

**С.М.Рубинчик**

Госпиталь Клементины Черчилль, Лондон, Великобритания

К концу первой трети прошлого века начался процесс широкого внедрения в диагностическую, клиническую и профилактическую медицину методов лабораторного мониторинга важнейших показателей метаболического и структурного гомеостаза организма и его отдельных функциональных систем. Этот процесс привел к тому, что число используемых в медицинской практике лабораторных тестов стало неуклонно увеличиваться, а диагностическое значение таких тестов продолжало возрастать. Однако, с конца 40-х гг XX все чаще стали появляться сообщения о том, что во многих лабораториях, проводящих такие анализы, уровень достоверности их результатов, оставаясь неудовлетворительным, не обеспечивает их должную аппликативность в диагностической и клинической практике и негативно сказывается на качестве решений, принимаемых на их основании клиницистами и, соответственно, на качестве диагностики и терапии [7].

Это обстоятельство, свидетельствовало о необходимости последовательного повышения качества выполнения лабораторных исследований и обеспечения надежности получаемой в них информации, не оставляло сомнений в том, что оценка качества прове-

дения этих исследований должна рассматриваться как одна из приоритетных задач дальнейшего развития лабораторной службы. Данный вывод послужил стимулом к началу формирования рациональной системы подходов к контролю качества (КК) клинико-лабораторной диагностики.

За минувшие полвека усилиями целого ряда исследователей сложилась современная доктрина такого КК, в основу которой был положен комплекс математически доказываемых и экономически целесообразных методов, позволяющих оценить степень корректности процесса проведения клинико-лабораторных анализов и выявить погрешности полученных результатов.

Более того, применение этого подхода при оценке деятельности диагностических и даже научно-исследовательских и контрольно-производственных лабораторий, занятых КК фармацевтической и биотехнологической продукции, привело к формированию концепции "достаточно высокого (для медицины) качества" лабораторной работы, именуемого "Good laboratory practice" (GLP). Лишь при условии полного соблюдения целого ряда технических и методических

требований, лабораторные исследования могут считаться соответствующими уровню GLP. Значение этих условий демонстрируется тем, что в ведущих европейских странах качество клинической работы признается "достаточно высоким" - "Good clinical practice" (GCP) - лишь в случае, если она проводится (при соблюдении ряда других условий) с использованием результатов, полученных в только лабораториях, качество работы которых соответствует требованиям GLP [9].

И, наконец, по мере внедрения в клиническую практику принципов "доказательной" медицины и реализации попыток международной унификации аналитических методов, происходит ужесточение современных подходов к КК лабораторных исследований, что повышает уровень требований, предъявляемых к деятельности диагностических лабораторий. Это прямо обусловлено тем, что доля лабораторных показателей во всем потоке диагностической информации, используемой клиницистами, к настоящему времени достигла 80%, а их значение в качестве данных, принимаемых за основу принятия клинических решений, исключительно велико. Поэтому КК работы лабораторной службы принято осуществлять на двух уровнях - в форме внутреннего (внутрилабораторного) и внешнего (внелабораторного) контроля.

В связи с изложенным, мы поставили перед собой цель кратко охарактеризовать важнейшие критерии, на основе которых в процессе внутрилабораторного КК принимается заключение о приемлемом для клиники качестве работы диагностических лабораторий [1, 10].

В первую очередь, приведем определение категории "качество" применительно к работе клинко-диагностических лабораторий, которое мы в дальнейшем используем. В странах Европейского Союза под "качеством", в данном контексте, понимается "корректно назначенное (т.е. обоснованное с клинической точки зрения) и своевременно проведенное лабораторное исследование для нуждающегося в нем пациента, выполненное на достаточном аналитическом уровне с необходимой информацией для его интерпретации". Из этого вытекает, что о качестве работы лабораторий можно судить лишь по конечному продукту, который представляет собой заключение, содержащее не только результаты самого анализа, но и важнейшие сведения о пациенте, виде исследованного биологического материала, времени его взятия и доставки в лабораторию, диапазоне возможных физиологических колебаний каждого из определенных аналитов, а иногда и другую дополнительную информацию. Иными словами, проведя аналитические исследования, лаборатория должна поставлять врачу достоверную, объективную диагностическую информацию, позволяющую ему делать корректные выводы в своей клинической деятельности [8].

Из этого же следует, что на конечный продукт работы лаборатории, так или иначе, влияют факторы, "действующие" вне нее - на этапе, главным образом,

получения и доставки исследуемого материала и, частично, на этапе интерпретации полученных результатов. С учетом этого обстоятельства, весь процесс анализа разделяется на 3, не равнозначных по затратам времени, этапа: преаналитический, аналитический и постаналитический. Соответственно, КК лабораторно-аналитического исследования должен проводиться отдельно на каждом из этих этапов. И лишь обеспечив хорошую организацию и достаточное качество проведения всех этих этапов, можно рассчитывать, что каждый полученный в лаборатории результат даст врачу основание для принятия клинически корректных решений [16].

Изложенное выше подводит к заключению о том, что под обеспечением должного качества следует понимать совокупность планируемых и систематически проводимых мероприятий, необходимых для создания уверенности, что диагностическая информация, передаваемая клиницисту, удовлетворяет существующим требованиям качества.

Переходя к рассмотрению круга вопросов, непосредственно связанных с обеспечением КК работы лабораторий на ее аналитическом этапе, необходимо пояснить смысловое содержание термина "аналит", широко употребляемого в мировой литературе, но пока редко используемого в русскоязычных изданиях. Между тем, его использование позволило бы отказаться от употребления близких по смыслу, но разных по форме терминов (параметр, показатель, активность и др.), препятствующих унификации лабораторной терминологии [3].

Согласно определению, принятому Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) под "аналитом" может пониматься любые компоненты или свойства (характеристики) исследуемого образца (пробы), подлежащие детекции и/или измерению. Очевидно, что это понятие может включать в себя: ионы, вещества, факторы, инфекционные агенты, клетки (органеллы), биологические активности (ферментативную, гормональную или иммунологическую) и признаки: наличие или отсутствие, концентрацию, активность или иные характеристики, которые необходимо определить в ходе, того или иного, аналитического исследования [5].

Хорошо известно, что качество выполнения лабораторных анализов на аналитическом этапе в итоге предопределяется целой группой факторов и обстоятельств, среди которых наиболее существенными признаются: а) химико-биологические особенности аналита; б) чистота используемых реактивов (в том числе, "контрольных" материалов) и точность градуировки вспомогательной мерной посуды; в) тщательность выполнения рекомендованной процедуры анализа и, потому, профессиональная квалификация оператора и некоторые другие.

Вместе с тем, важнейшее из них - техническое совершенство используемой при выполнении анализа регистрирующей и/или измерительной аппаратуры, от которого прямо зависят аналитические характери-

ки используемого метода анализа. Поэтому при КК лабораторного исследования в целом, основное внимание уделяется оценке аналитических качеств (аналитической надежности) метода [6].

Касаясь целей такого КК, следует помнить, что ошибки, совершаемые в диагностических лабораториях, как и в любой сфере человеческой деятельности, неизбежны. Во-первых, ни один аналитический метод не дает абсолютно точных (не содержащих ошибок) результатов, поскольку результат любого измерения всегда содержит некую погрешность и даже самые лучшие методы не дают одинакового результата: при повторных измерениях одного и того же анализа, в одной и той же пробе, одним и тем же методом всегда существует некоторое различие между получаемыми результатами.

Во-вторых, любая процедура измерения включает ряд стадий - подготовка проб и реагентов, дозирование, инкубация, само измерение анализа и т.д. На каждой из них могут возникнуть погрешности и, в итоге, результат будет искажен за счет "вклада" всех этих ошибок в общую погрешность. Поскольку источников погрешностей множество и величины этих погрешностей неизвестны, то нельзя заранее предсказать в какую сторону и насколько от истинного значения "сдвинется" конечный результат измерения анализа. И потому целью внутреннего КК является создание и регулярное использование в каждой лаборатории комплекса подходов, позволяющих выявлять погрешности аналитических методов и проводить целенаправленные мероприятия по устранению или, по крайней мере, минимизации их диагностических последствий, с тем, чтобы выдаваемая лабораторией информация соответствовала требованиям по точности, установленным национальными (и международными) нормативными документами.

Важнейшей частью КК работы лабораторий является оценка аналитических характеристик применяемых ней методов исследования. В свое время Международная федерация клинической химии, в зависимости от них и аналитических возможностей, предложила выделить 4 группы аналитических методов: эталонные (окончательные), референтные, рутинные и аттестуемые.

Эталонные методы признаются не имеющими источников ошибок, однако возможностью их применения располагают лишь немногие лаборатории, имеющие соответствующее приборное оснащение.

Референтные методы позволяют получать результаты, статистически неотличимые от результатов, получаемых с помощью эталонных методов. Хотя эти методы могут применяться на основе доступного оборудования, они разработаны для определения лишь ограниченного числа анализов.

Рутинные методы применяются в повседневной лабораторной практике, а их качество установлено в результате объективной оценки их надежности, а результаты статистически сопоставимы с результатами референтных методов, использованными с той же

целью.

Наилучшими из рутинных методов считают унифицированные (официально утвержденные) методы анализа. Считается, что эти методы, при экономически целесообразных затратах сил и средств, максимально отвечают требованиям современного уровня развития медицины и обеспечивают не только должную надежность, но и сопоставимость результатов исследований, выполняемых в разных лабораториях.

Аттестуемые методы (методы с не до конца определенными аналитическими характеристиками), целесообразность широкого применения которых находится на стадии исследования. Ясно, что результаты, полученные именно этими методами, в первую очередь нуждаются в проверке на надежность, хотя КК должны подвергаться и рутинные и даже унифицированные методы.

Известен ряд критериев, используя которые в комплексе можно детально охарактеризовать аналитические особенности и диагностические возможности любого лабораторного метода. Основными из них являются специфичность, чувствительность и воспроизводимость, а предложенные дополнительные критерии, также характеризующие аналитические возможности лабораторных методов - "избирательность", "помехоустойчивость" и некоторые другие не нашли широкого применения для КК лабораторной работы, поскольку упомянутые выше показатели в комплексе дают достаточно полную характеристику практически всех существующих методов клинико-лабораторного анализа.

Специфичность - способность метода выявлять лишь тот компонент, для определения которого данный метод изначально предназначен, т.е. обнаруживать (качественно и/или количественно) одно и то же вещество. Эта категория обретает реальный смысл лишь при проведении анализа смесей, которые, помимо определяемого анализа, потенциально содержат вещества или носители активности, способные искажать результат исследования (интерференция), как например, перекрестно реагирующие антитела в серологических исследованиях.

Специфичность не имеет численного выражения и характеризуется как "высокая", "низкая" или "средняя". Аналитическую специфичность можно оценить исследуя смеси, содержащие аналит и способные интерферировать с ним вещества, имеющие медицинское значение.

Чувствительность, как характеристика аналитического исследования, традиционно оценивается как его способность выявлять наименьшие различия между двумя концентрациями (показателями биоактивности) анализа. В более узкой трактовке чувствительность исследования соответствует тому наименьшему количеству вещества, или той минимальной биоактивности, которые еще можно определить, то есть отличить от нуля. Как таковая, она не имеет самостоятельного численного выражения, хотя ее косвенным отражением служит наклон калибровочной кривой за-

висимости результата определения от концентрации (активности) аналита (только в ее прямолинейной части) - чем меньше угол ее наклона, тем выше чувствительность исследования. Количественно оценить аналитическую чувствительность можно лишь по "пределу (нижнему) чувствительности", выражающемуся в форме наименьшего результата определения, статистически достоверно отличающегося от показателей холостой пробы, т.е. теоретически от нуля.

В то же время, необходимо подчеркнуть, что важнейшими показателями аналитических качеств и, главное, надежности метода, считаются такие показатели, как "воспроизводимость" и "правильность" результатов, получаемых с помощью оцениваемого метода. Они отличаются двумя достоинствами: 1) они поддаются точной количественной оценке и легко вычисляются по полученным результатам проведенного исследования и 2) на их основе могут быть вычислены и другие параметры, дополняющие аналитическую характеристику метода и повышающие объективность оценки его аналитических возможностей. Именно поэтому суждение об аналитических возможностях метода выносится, главным образом, на основе этих показателей, а КК метода в утилитарном смысле может трактоваться как оценка воспроизводимости и правильности выполнения аналитических методов.

Более детальная характеристика этих критериев требует рассмотрения такой важной для КК категории, как "аналитическая серия", трактуемой не однозначно. Объединяя наиболее существенные моменты различных дефиниций этой категории, можно полагать, что аналитическая серия - это совокупность измерений аналита, выполненных: а) на одной и той же аналитической системе (включая все использованные измерительные приборы и реагенты); б) в одних и тех же условиях без перенастройки и калибровки аналитической системы (для обеспечения стабильности характеристик аналитической системы); в) на протяжении некоторого интервала, определяемого либо по времени, либо по количеству выполненных измерений. При этом, число измерений в аналитической серии не нормируется (чаще производят не менее 20 измерений), но продолжительность ограничивается 24 часами.

Такое сложное определение связано с посылкой о том, что между аналитическими сериями могут происходить события, способные повлиять на работу аналитической системы. Выявление их возможного влияния на результаты и является одной из задач КК исследования.

Возвращаясь к показателями аналитической надежности метода, укажем, что для оценки воспроизводимости и правильности используются методы вариационной статистики. С их помощью по результатам аналитической серии исследования определяют: 1) среднюю арифметическую величину ( $M$ ); 2) величину среднеквадратичного (стандартного) отклонения ( $S$ ), еще именуемого "сигмой" и 3) величины статистически учитываемых погрешностей анализа.

Величина  $M$  соответствует некоторому "центральному значению" и является базовой для вычисления всех других статистических характеристик и, в том числе, используемых для осуществления КК.

Величина  $S$ , имея ту же размерность, что и  $M$ , отражает выраженность тенденции к отклонению отдельных результатов измерения аналита от его истинного значения, в качестве которого формально принимается величина  $M$ . Иначе говоря, она характеризует не только численное значение, но и особенности варьирования аналита.

Теоретическим базисом применения статистических подходов к осуществлению внутрилабораторного КК анализов и, в частности, к количественной оценке воспроизводимости и правильности, является представление о том, что частотная вариация результатов многократного измерения (если оно осуществлено не менее 30 раз) одного и того же аналита в одном и том же контрольном материале одним и тем же аналитическим методом укладывается в нормальное (или Гауссово) распределение. Именно это обстоятельство дает основание воспользоваться важнейшими особенностями нормального распределения: 1) совпадение по абсолютной величине средней арифметической всех измерений, их моды (наиболее часто встречающийся результат) и их медианы (результаты, расположенные в середине их ряда); 2) симметричностью распределения результатов относительно величины  $M$  и 3) "укладываемость" абсолютного большинства (99,7%) в интервал, не превышающий утроенную величину среднего квадратичного отклонения  $S$ , т.е. не превышающий " $M \pm 3S$ ". Последняя закономерность известна как "правило трех сигм".

Воспроизводимость аналитического метода определяется воспроизводимостью результатов, полученных этим методом. В свою очередь, воспроизводимость результатов - это величина, отражающая степень количественного соответствия (совпадения по величине) результатов повторных определений в одном и том же материале. Учитывая, что она не поддается выражению в форме самостоятельного показателя, ее величину оценивают по параметру, по смыслу, противоположному воспроизводимости, и именуемому "разбросом (степенью разброса) результатов" или "аналитической вариацией" - чем больше разброс, тем меньше воспроизводимость результатов.

Разброс, величина которого зависит от наличия случайных погрешностей (обусловленных ошибками, допущенными в процессе подготовки и проведения самого анализа), выражается величиной различия отдельных результатов от их среднеарифметической величины  $M$ . Чем больше разброс (и чем меньше воспроизводимость), тем больше случайная ошибка. Его количественным показателем служит величина  $S$ , хотя разброс результатов может быть оценен по величине относительного (процентного) показателя, называемого "коэффициентом вариации" ( $V$ ) и вычисляемого как процентное отношение  $S/M$ .

В практике применяется ряд подходов к оценке

разброса результатов, которую осуществляют при разных концентрациях определяемого объекта в их широком диапазоне, что позволяет полнее охарактеризовать воспроизводимость метода на всем диапазоне возможных в реальности концентраций.

Правильность результатов - это показатель, отражающий степень соответствия среднего значения результатов повторных определений одного и того же аналита должному (номинальному) значения аналита и показывающий, насколько полученные данным методом значения отличаются от истинных. Максимально равная правильность соответствует минимальной систематической ошибке - чем выше правильность, тем эта ошибка ближе к нулю. Наиболее простым, но не всегда приемлемым, способом оценки правильности служит исследование контрольного материала с известным содержанием компонентов. При этом статистическим критерием правильности является средняя арифметическая величина результатов, полученных в одной аналитической серии.

Дав характеристику важнейшим критериям, используемым при КК лабораторных исследований, остановимся и на характере влияния на эти критерии погрешностей (отклонений результата любого единичного измерения аналита от его истинного значения). Погрешности в измерениях аналитов обусловлены случайными и систематическими ошибками, причем общая ошибка является результатом суммарного воздействия на результат случайной и систематической ошибок.

Случайные ошибки, являющиеся результатом недостаточной аккуратности в работе или погрешности в измерениях, обуславливают разброс результатов и влияют на воспроизводимость результата. Поэтому для их выявления используется контроль воспроизводимости.

Систематические ошибки повторяются при каждом измерении аналита, а их неизбежное появление связано, в основном, с ограниченностью числа измерений (их величина уменьшается по мере увеличения числа измерений). В то же время, они могут быть обусловлены низкой специфичностью метода или некорректным использованием контролей (или использованием недостаточно качественного контрольного материала). Систематические ошибки вызывают отклонение результатов от истинного значения в одну сторону от  $M$  и характеризуют правильность метода. Поэтому их обнаруживают с помощью контроля правильности.

Используя все эти контроли, следует помнить, что воспроизводимые результаты (при малых случайных ошибках) могут иметь низкую правильность (при больших систематических ошибках), а правильные результаты (при малых систематических ошибках) могут оказаться плохо воспроизводимыми (большая случайная ошибка).

Не останавливаясь на деталях практического внутрилабораторного КК исследований, обстоятельно представленных во многих руководствах, мы лишь

охарактеризуем основные этапы этого процесса [2].

На первом этапе производят исследования контрольных материалов в пределах двух или нескольких аналитических серий и по полученным результатам исследования аналита для каждого уровня контрольного материала рассчитывают величины  $M$  и  $S$ , а также избранные контрольные пределы:  $M+1S$ ,  $M+2S$  и  $M+3S$  - статистические характеристики вариации результатов аналитической системы, определенные в рамках установочной серии и соответствующие требованиям к надежности исследования.

Второй этап состоит в нанесении (вручную или на мониторе компьютера) полученных данных на контрольные карты - построение графического отображения статистических характеристик вариации аналитической системы, полученных в установочной серии, позволяющее осуществлять систематическое оперативное слежение за стабильностью аналитической системы по наносимым на карту результатам исследований контрольных проб. В дальнейшем такие карты используются для осуществления не только внутреннего, но и внешнего КК.

Третий этап - оценка результатов контрольных измерений, позволяющая признать аналитическую пригодность исследования (или метода). Такая оценка носит количественный характер и основана на учете особенностей расположения результатов (представленных на графике в виде точек) по отношению к средней линии и линий, ограничивающих на графике контрольные пределы. Ее проводят с использованием соответствующих "предупредительных" и "контрольных" критериев, принятых в практике КК.

На основе предупредительных критериев, основанных на соответствии полученных результатов упоминаемому выше "правилу трех сигм", делают общий вывод о пригодности (или непригодности) метода для проведения медицинского анализа.

Контрольные критерии дают более детальную количественную характеристику исследованию и при выявлении ошибок указывают на их вероятные источники. В настоящее время для определения контрольных критериев КК обычно используют "контрольные правила", предложенные в 1981 г доктором Джемсом Уэстгардтом из университета штата Висконсин, которые базируются на статистических принципах и ныне считаются методической основой современного КК результатов анализов, проводимых в медицинских лабораториях [13].

Эти правила предусматривают использование 6 основных критериев, с помощью которых легко выявляются не только случайные, но и систематические ошибки аналитического исследования. Они основаны на оценке степени "выхода" результата за пределы статистически значимых интервалов, величина которых измеряется числом (не только целым, но и дробным) среднеквадратичных отклонений, "укладывающихся" в эти интервалы [14, 15].

В качестве полезного дополнения к контрольным критериям Уэстгардта используется метод "кумуля-



тивных сумм" (CUSUM), позволяющий выявлять небольшие систематические погрешности в вызывающем сомнение исследовании. Он основан на вычислениях для каждого аналита верхнего и нижнего предела для каждого уровня контрольных материалов и порогового значения CUSUM - появление любого результата, выходящего за эти пределы, указывает на погрешность метода.

Заметим также, что в повседневной работе лаборатории для ведения внутрилабораторного КК используют и специальные компьютерные программы, целенаправленно разработанные для этой цели и значительно облегчающие методическую часть такого контроля [12].

Итак, представленные выше рассуждения позволяют конкретизировать существо внутрилабораторного КК, как проверку результатов измерений каждого аналита в каждой аналитической серии, осуществляемую ежедневно непосредственно в лаборатории, в том числе, путем использования принятых алгоритмов оценки измерений контрольных материалов, преимущественно с целью оценить их воспроизводимость. Очевидно, что основная задача такого КК сводится к выявлению и устранению влияния внешних и внутренних переменных факторов, приводящих при выполнении теста в лаборатории к недопустимым аналитическим ошибкам, способным стать основой для некорректных терапевтических решений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Davies O., Goldsmith P. Statistical methods in research and production. N.Y.: Longman, 1984; 2. Davis B., Mass D., Bishop M. Principles of clinical laboratory utilization and consultation. Philadelphia: Saunders, 1999; 3. International vocabulary of basic and general terms in metrology. 3-rd ed. Geneva, 2004; 4. Koch D., Oryall J., Quam E. et al. Selection of medically useful quality control procedures for individual tests done in a multitest analytical system. - Clin. Chem., 1990, v.36, p.230-233; 5. Lapworth R., Teal T. Laboratory blunders revisited. - Ann.

Clin. Biochem., 1994, v.31, p.78-84; 6. Libeer J. Characterization and Classification of External Quality Assessment Schemes (EQA) According to Objectives such as Evaluation of Method and Participant Bias and Standard Deviation. - Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1996, v.34, p.665-678; 7. Moshkin A., Dolgov V. Providing of quality in clinic laboratory diagnostics. Moscow: MedIzdat, 2004; 8. Nutting P., Main D., Fischer P. et al. Problems in laboratory testing in primary care. - JAMA, 1996, v.275, p.635-639; 9. Petersen P. Proposed Guidelines for the Internal Quality Control of Analytical Results in the Medical Laboratory. - Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1996, v.34, p.983-999; 10. Petri A., Sabin C. Medical statistics at a glance. London: Blackwell Science, 2000; 11. Plebani M., Carraro P. Mistakes in stat laboratory: types and frequency. - Clin. Chem., 1997, v.43, p.1348-1351; 12. Recommendations of the working group on preanalytical quality of the German Society for clinical chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. GIT Verlag, 2001; 13. Westgard J. Charts of operational process specifications ("OPSspecs chart") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria. - Clin. Chem., 1992, v.38, p.1226-33; 14. Westgard J., Stein B. An automatic process for selecting statistical QC procedures to assure clinical or analytical quality requirements. - Clin. Chem., 1997, v.43, p.400-403; 15. www.westgard.com; 16. Zaat J., van Eijk J., Bonne H. Laboratory test form design influences test ordering by general practitioners in the Netherlands. - Med. Care, 1992, v.30, p.189-198.

**SUMMARY**

**Criteria for internal quality control for laboratory diagnostic investigations**

**S.Rubinchik**

**The Clementine Churchill Hospital, Harrow, Middlesex, London, UK**

*The review addressed to general practitioners is dedicated to problem of internal quality control (IQC) of diagnostic investigations carried out in medical laboratories. The author has presented data reflected the important significance of IQC for laboratory as well as clinical practice and briefly characterizes basic and modern quantitative criteria (including used in statistic treating of data) applied for IQC in diagnostic laboratory.*

Поступила 21.03.2008

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## Роль гена эпидермального фактора роста в развитии рака поджелудочной железы и эффективность ингибиторов данного гена в лечении панкреатической карциномы

Г.Ф.Муслимов

Научный центр хирургии им. М. Топчубашова, г.Баку

По данным литературы, у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) средняя продолжительность жизни составляет менее 6 месяцев, при этом 12 месячная выживаемость составляет 10%, а 5-летняя выживаемость наблюдается лишь у 3-5% больных [1, 2, 3, 4]. На момент установления диагноза РПЖ лишь 10-15% больных являются кандидатами на хирургическое лечение, после которого средняя продолжительность жизни составляет 10-18 месяцев, а до 5 лет выживают только 17-24 % больных [5].

В последние годы в диагностике, адьювантной и неоадьювантной терапии РПЖ достигнуты значительные успехи. В ряду этих достижений особое место занимает изучение молекулярного онкогенеза рака поджелудочной железы [4, 5, 6, 7, 8].

Исследованиями в области молекулярной биологии за последние годы доказано, что в образовании рака поджелудочной железы немаловажную роль играют различные изоформы факторов развития, а также их рецепторов [10, 11]. Среди них особый интерес у исследователей вызывает фактор эпидермального роста (EGF) и его рецепторы (EGFR). Yamada M. и соавт. (1997), изучая патогенез рака поджелудочной железы, установили, что сигнал, активизированный EGFR, проникнув в ядро клетки, ускоряет фосфорилизацию прото-онкогенов. Именно поэтому считается, что серьезный прогноз рака поджелудочной железы одновременно обуславливается и высокой экспрессией EGFR и его генным полиморфизмом.

В некоторых литературных источниках последних лет, применение моноклональных ингибиторов EGFR после радикального хирургического лечения рака поджелудочной железы, а также их различные комбинации считаются клинически эффективными [9, 18].

Основываясь на вышесказанном, считается, что одной из целей адьювантной и неоадьювантной терапии рака поджелудочной железы является ингибирование рецепторов фактора эпидермального развития [5, 8, 10, 11]. Одновременно с этим, в последнее время в объект исследований превратились также молекулярные ингибиторы, тормозящие активность тирозинкиназ [16]. Но до сегодняшнего дня относительно эффек-

тивности ингибиторов EGFR при РПЖ не проведены ни клинических, ни экспериментальных исследований.

Целью настоящего исследования явилось:

- 1) определение уровня экспрессии EGFR и частоты встречаемости генного полиморфизма для EGF у больных РПЖ в сравнении с контрольной группой;
- 2) экспериментальное изучение влияния ингибитора EGFR нового поколения-AG1478 (в последующем AG) на апоптоз и клеточную пролиферацию при РПЖ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Исследования были проведены в лаборатории экспериментальных исследований (зав. лабораторией - профессор Г.Аллагаер) Мангеймской Хирургической Клиники Гейдельбергского Университета Германии (директор - профессор С.Пост).

Иммуногистохимические исследования для определения уровня экспрессии EGFR проводились на опухолевых и интактных тканевых биоптатах, взятых у 125 больных с гистопатологически подтвержденным диагнозом РПЖ.

Мононуклеотидный генный полиморфизм для EGF  $\Rightarrow$  ALU1 изучалось после расщепления продуктов ПЦР с помощью специфических эндонуклеаз по методу *Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis (PCR-RFLP)*.

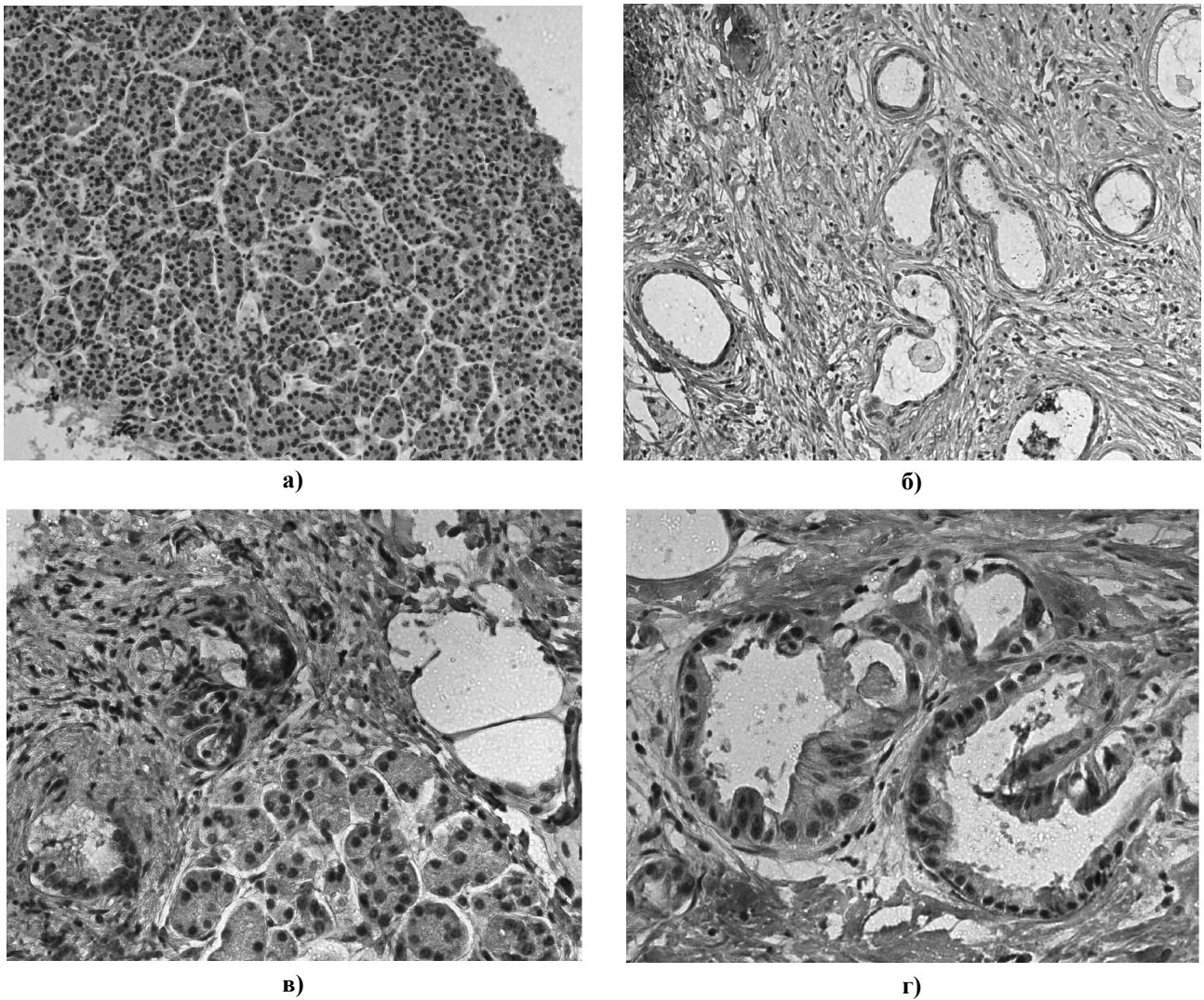
Экспериментальные исследования проводились на клеточной линии рака поджелудочной железы PaTu 8902 (Elsasser; Heydtmann, Lehr, Agricola и Kern, 1993).

С целью определения апоптоза в клеточной линии РПЖ был использован Vybrant® Apoptosis Assay Kit 2.

Исследование пролиферации в клеточной линии были проведены с помощью считывающей системы ELISA (Model-550, Bio-Rad) и аппарата "Beckman Coulter Analyzator" (Кооперация Колтер, Майами, Флорида, США).

Для изучения влияния ингибитора EGFR нового поколения-AG1478 на апоптоз и пролиферацию клеток исследования были проведены в 4 группах: в группе наблюдения опухолевые клетки подверглись инкубации без лечения. В остальных группах лечения использовались следующие комбинации: 5FU в дозе 25  $\mu$ M (II группа); AG, ингибитор EGFR нового поколения, в дозе 50  $\mu$ M (III группа); и 5FU (25  $\mu$ M) + AG (50  $\mu$ M) (IV группа).

После добавления лекарственных средств в каждое гнездо "CellTiter 96 Aqueous One Solution" добавляется 20 мл реагента и помещается на 2-4 часа в клеточный инкубатор. После этого, с помощью считывающей системы



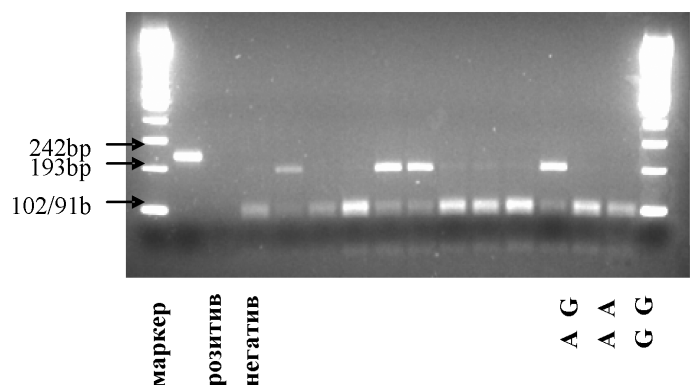
**Рис. 1. Сравнительный иммуногистохимический анализ экспрессии EGFR при аденокарциноме поджелудочной железы**

"Elisa" частотой 490 нм анализируется степень пролиферации клеток. А количество апоптотических, живых и умерших клеток определяли флуориметрическим методом (FACS).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:** Как известно, EGFR в малом количестве экспрессируется во всех нормальных тканях, в том числе в панкреатической ткани. Поэтому, для сравнительной характеристики экспрессии EGFR нормальными и раковыми клетками поджелудочной железы тканевые биоптаты изучались в 4 подгруппах (рис. 1): неокрашенная (негативная) нормальная панкреатическая ткань (а); неокрашенная опухолевая ткань поджелудочной железы (б); окрашенная моноклональными антителами EGFR нормальная панкреатическая ткань (в) и окрашенная моноклональными антителами EGFR опухолевая ткань (г).

Как видно из рисунка, степень экспрессии трансмембранно локализованной EGFR (показан стрелкой) достоверно выше в опухолевых клетках (г), чем в нормальных клетках поджелудочной железы.

На следующем этапе по методу PCR-RFLP анализировали различные типы геномного и аллельного полиморфизма и частоту их встречаемости у больных РПЖ (рис. 2).



**Рис. 2. Выявление различных изоформ EGF гена по методу PCR-RFLP**

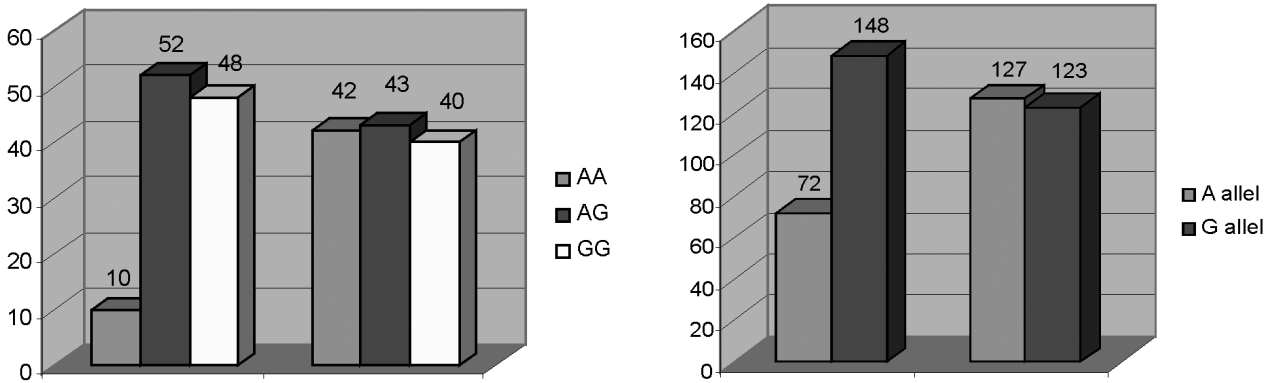


Рис. 3. Частота встречаемости различных типов геномного и аллельного полиморфизма в нуклеотидной паре EGF 61 G A у больных РПЖ по сравнению с контрольной группой (\* p < 0,01(Chi-SquareTest))

На рисунке 3 дана характеристика встречаемости различных типов геномного и аллельного полиморфизма у больных по сравнению с контрольной группой.

Анализ показал, что достоверных различий между сравниваемыми группами для AG и GG геномных полиморфизмов и G аллельного полиморфизма в нуклеотидной паре EGF 61 G ⇒ A не существует. В то же время, различия между группами по AA геномному и A аллельному полиморфизму были статистически достоверны. Тогда, когда геном AA среди больных РПЖ встречался в 33,6% случаев, в контрольной группе этот геном встречался лишь у 9,1% обследованных (p<0,01). В группе здоровых добровольцев аллель А составил 32,7% генотипа, а среди больных данный показатель составил 50,8% (p<0,01).

Показатели цитометрии в динамике через 24, 48 и 72 ч после лечения различными препаратами показаны в рисунке 4.

В 1-ый день лечения (24 часа) количество апоптических клеток в группе 5FU составило 16,7% (p.0,0001), в группе AG 7,64% (p. 0,001), а при комбинации AG + 5FU 11,91% (p.0,0001). Интересен тот факт, что показатели апоптоза в группе лечения 5 FU

гораздо выше, чем в группах AG и AG + 5FU (в 2,2 и 1,4 раза, соответственно). Через 24 часа после лечения количество здоровых и погибших клеток превзошло количество апоптотических клеток.

На 2-ой день лечения показатели апоптоза во всех исследуемых группах достигли своего пика, что полностью согласуется с данными специализированной литературы. В это время показатели апоптоза в группах AG и AG + 5FU почти сравнялись, и, разница с показателями группы 5FU, значительно уменьшилась. Особо следует отметить, что через 24 часа между показателями апоптоза в группах 5FU и AG статистические достоверной разницы не наблюдалось (показатели апоптоза соответственно 53,74 % и 44,08%).

На 3-й день лечения показатели апоптоза во всех группах начинают уменьшаться и самый высокий уровень апоптоза наблюдается в группе 5FU + AG. В этой группе количество апоптотических клеток в 1,4 раза больше, чем в группе 5FU, и в 1,3 раза, чем в группе AG.

Таким образом, сравнивая показатели апоптоза во 2-ой и в 3-й дни, замечаем, что в 3-й день показатели в группе 5FU уменьшились в 1,7 раз, а в группе AG в 1,5 раза, тогда как в группе 5FU + AG этот показатель

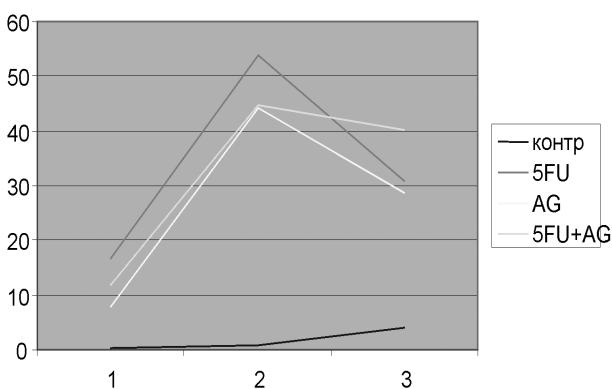


Рис. 4. Динамика показателей апоптоза в различных группах лечения

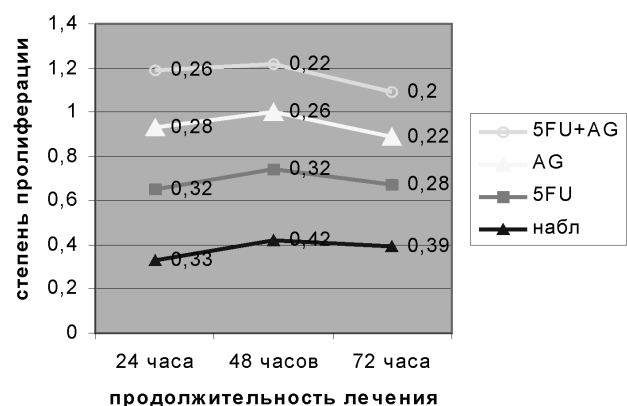


Рис. 5. Показатели пролиферации клеток в динамике лечения

достиг 1,1 раза (р. 0,001) и составил 40,28%.

В последние годы с целью изучения эффективности адьювантной и неoadьювантной терапии злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, одним из информативных методов является изучение клеточной пролиферации. Как было отмечено выше, степень пролиферации клеток в сравниваемых группах нами определялась через 24, 48 и 72 ч после начала лечения.

Показатели пролиферации в динамике лечения представлены на рисунке 5. Как мы видим, в первый день лечения самый низкий уровень пролиферации наблюдается в группе AG + 5FU. Через 24 часа эффективность лечения AG была сравнительно выше (степень пролиферации 0,28), чем при лечении 5FU (степень пролиферации 0,32). Через 48 часов после лечения динамика показателей пролиферации клеток показывает превосходство AG с точки зрения антипролиферативной эффективности.

На 2-ой день лечения самый сильный антипролиферативный эффект отмечается в группе AG + 5FU. В этой серии AG, по своей эффективности оказался сильнее 5FU. Одновременно с этим, через 48 часов, антипролиферативная эффективность по сравнению с показателями 24-часового периода, в группе AG возросла в 5 раз, а в группе 5FU - в 1,5 раза.

Как и ожидалось, через 72 часа клеточная пролиферация в контрольной группе начала уменьшаться (через 24 часа - 0,42; через 72 часа - 0,39). Наряду с этим, эффективность AG, 5FU и AG + 5FU продолжала расти. Так, если на 2-ой день лечения степень пролиферации в группе AG составила 0,26, а в группе AG + 5FU 0,22, то на 3-й день эти показатели соответственно составили 0,22 и 0,2.

**ВЫВОДЫ:**

1. Экспрессия EGFR гена в тканях РПЖ достоверно выше, чем в нормальной панкреатической ткани
2. AA геномный и A аллель полиморфизм в 61 G ==> A нуклеотидной паре EGF гена является достоверным фактором риска развития рака поджелудочной железы
3. Препарат AG1478, являющийся ингибитором EGFR нового поколения по эффекту влияния на апоптоз клеток при РПЖ не уступает 5FU (максимальный апоптотический эффект, достигнутый AG1478 - 44,08%, 5FU - 53,74 %), а при этом комбинация AG + 5FU может считаться наиболее эффективной.
4. Препарат AG1478, являющийся ингибитором EGFR нового поколения, эффективно уменьшает пролиферацию клеток при РПЖ и по антипролиферативному эффекту превосходит 5FU в 1,5 раза.

5. Таким образом, AG1478 как ингибитор EGFR нового поколения может являться одним из наиболее эффективных средств адьювантной и неoadьювантной терапии при РПЖ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2001, p.5-16; 2. Allen G, Lee P, Ryan M et al. Application of molecular biology studies to gene therapy treatment strategies - World J Surg, 2002, v.26, p.854-860; 3. Arteaga CL. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. - Semin Oncol, 2002, v.29(14), p.3-9; 4. Bardessi N., DePinho A.R. Pncreatic cancer biology and genetics - Cancer, 2002, v.2, p.897-909; 5. Ganesh P, Kawesha A, Evans JD et al. Topics: Pancreatic cancer new-horizons in diagnosis and treatment: molecular prognostic markers in pancreatic cancer. - J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2002, v.9, p.1-11; 6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al. Cancer statistics, 2001 - CA Cancer J Clin 2001, v.51, p.15-36; 7. Mimeault M, Brand ER, Sasson AA et al. Resent advances on the molecular mechanisms involved in pancreatic cancer progression and therapies - Pancreas, 2005, v.31, p.301-316; 8. Missiaglia E, Blaveri E, Terris B et al. Analysis of gene expression in cancer sell lines identifies candidate markers for pancreatic tumorigenesis and metastasis. - Int J Cancer, 2004, v.112, p.100-112; 9. Michael GT, Conor CM, Neoptolemos PJ. New techniques and agents in the adjuvant therapy of pancreatic cancer. - Acta Oncologica, 2002, v.41, p.582-595; 10. Ghaneh P, Hartley M, Neoptolemos P et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. - World J Gastroenterol, 2001, v.7(4), p.482-489; 11. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. - Endocr Rel Cancer, 2001, v.8, p.3-9; 12. Westphal S., Kalthoff H. Apoptosis: targets in pancreatic cancer - Molecular cancer, 2003, v.2, N.6, p.1-14; 13. Yamada M, Ikeuchi T, Hatanaka H. The neurotropic action and signaling of epidermal growth factor. - Prog Neurobiol, 1997, v.51, p.19-37; 14. Neoptalemos J.P., Cunningham D., Friess H. et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer: historical and current perspectives - Annals of Oncol, 2003, v.14, p.675-692; 15. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. - J Clinic Oncol, 2002, v.20, p.719-726.

**SUMMARY**

**Role of EGF gene in the development of pancreatic cancer and efficacy its inhibitors in treatment of pancreatic cancer**

**G.Muslimov**

*Our randomized study showed that, expression of EGFR gene in cancer group significantly high than in normal group and statistically difference existed between pancreatic cancer and healthy groups for AA genotype and A allele polymorphism in 61 G A doublet. Our study also demonstrated that EGFR inhibitor of AG1478 has similar proapoptotic effect as well known anticancer agent of 5FU. At the same time, we have shown that AG1478 is significantly effective than 5FU on reducing cell proliferation in pancreatic cell line of PaTu 8902.*

Поступила 25.03.2008

# Сравнительная эффективность различных методов диагностики цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей и их матерей

С.Ф.Али-заде

Азербайджанский Международный университет, г.Баку

Анализ данных литературы за последние годы позволяет заключить, что в настоящее время роль внутриутробных инфекций (ВУИ) очевидна в формировании младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности [1, 3, 4, 8, 9, 12, 13, 14, 15]. В клинической медицине XXI века одно из первых мест в структуре перинатальной заболеваемости отводится вирусным инфекциям, среди которых, особое место занимает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) [11, 12, 14]. ЦМВ - один из наиболее часто встречающихся вирусов, имеет тенденцию к быстрому росту, размножению и длительной персистенции в организме человека. Вирус цитомегалии имеет короткий цикл репродукции и оказывает выраженное цитопатогенное действие, и в итоге может приводить к множественным поражениям тканей и органов человека. Из года в год заболеваемость ЦМВИ среди взрослых и детей возрастает (число серопозитивных пациентов в разных странах мира колеблется в среднем от 44 до 85%) [12, 13, 14, 15].

ЦМВИ у новорожденных - актуальная и нерешенная научная проблема. Многие вопросы относительно ЦМВИ до сих пор остаются дискуссионными. Это касается как вопросов диагностики и клинического течения, а также вопросов лечения. Вопросы диагностики ЦМВИ у новорожденных детей и их матерей имеют принципиальное значение. Во-первых, наличие этой инфекции неравнозначно наличию ЦМВ заболевания. Во-вторых, ЦМВ-заболевание отличается полиморфизмом клинико-патогенетических вариантов. В-третьих, ЦМВИ при беременности протекает без каких-либо клинических манифестаций у матери, однако имеет тяжелые исходы для плода и новорожденного. В-четвертых, от эффективности диагностики ЦМВИ зависит коррекция возникших патологических состояний новорожденных, а также разработка профилактических мер.

Нами проведен сравнительный анализ эффективности цитологического, серологического (ИФА), молекулярно-биологического (ПЦР) методов диагностики ЦМВИ. Установлено, что каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** *Обследовано 284 новорожденных детей в возрасте от 1-го дня до 1 месяца, с подозрением на ВУИ от матерей с отягощенно-акушерским анамнезом. Среди них 228 (80,3%) детей - доношенные, 2 (0,7%) - переношенные (гестационный возраст которых*

*составил 42 недели), 54 (19%) - недоношенные дети.*

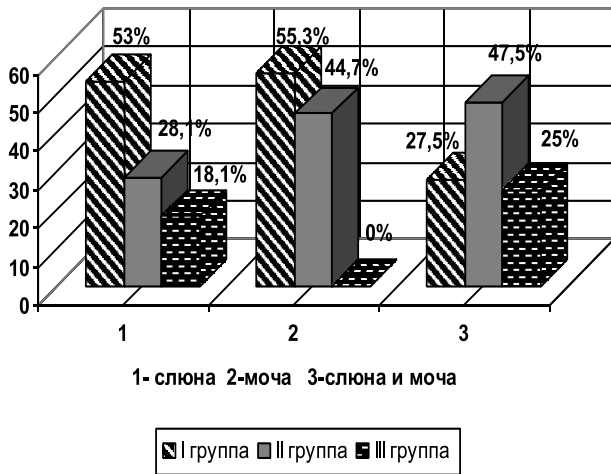
*Диагностика ЦМВИ у новорожденных детей основывалась на анамнестических, клинических данных, а также на основании лабораторной диагностики, основанной на вирусологическом исследовании.*

*Цитологический метод проводился согласно методике А.М. Чарного [13]. Материалом для исследований послужили: моча, слюна, грудное молоко. Объектом исследований явились новорожденные, инфицированные ЦМВИ и их матери. Сущность метода заключается в выявлении специфических клеток типа "совиный глаз", где ядерное включение окружено светлым ободком, что придает клетке вид "совиного глаза".*

*Среди методов диагностики ЦМВИ наиболее перспективным в современной мировой медицине является метод иммуноферментного анализа (ИФА) [5, 6, 7]. Метод основан на серологических реакциях, реагенты которых комплементарно связывают меченые и немеченые компоненты (АГ или АТ) и зависит от образования иммунных комплексов и свободных компонентов после реакции. Более удобным и простым является ИФА в модификации EIA/ELISA (твердофазный ИФА), при котором АГ или АТ иммобилизуется на нерастворимом носителе, что обеспечивает быстрое и эффективное разделение компонентов после реакции [7]. В своей работе мы определяли специфические антитела класса IgM и IgG к вирусу ЦМВ с применением реагентов ELISA (Enzyme linked immunoabsorbent assay). Исследуемым материалом послужила периферическая кровь новорожденных и их матерей. Результаты оценивались визуально по изменению окраски субстрата и по оптической плотности субстрата с применением аппарата "Multiskan". Для определения численных значений ЦМВ был построен калибровочный график. Для определения процентного содержания ЦМВ в субстрате по оптической плотности был проведен линейный регрессионный анализ.*

*В работе также был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР дает возможность прямого определения специфической последовательности ДНК с помощью двух коротких участков ДНК (праймеров), которые комплементарны концевым участкам этой последовательности. Методом ПЦР были исследованы кровь, моча. Для постановки ПЦР были использованы коммерческие реагенты "Niarmedik".*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Цитологический метод. Данные о цитологической диагностики ЦМВ у взрослых в литературе весьма малочисленны, а у новорожденных эти сведения отсутствуют. Анализ литературных данных показывает, что цитологическое исследование различных секретов и экскретов (мочи, слюны, мокроты, спинномозговой жидкости, промывных вод желудка, спермы) может иметь существенное



**Рис. 1. Частота выявления ЦМВ клеток типа "совиный глаз" в клинических образцах у новорожденных детей**

значение для диагностики ЦМВ у взрослых [10]. В связи с чем, мы считаем целесообразным использовать цитологический метод диагностики ЦМВИ у новорожденных детей. Метод является наиболее простым, доступным в практическом применении и не требует дорогостоящего оборудования.

Было проведено "скринговое" исследование 284 новорожденных и их матерей. Согласно проведенным исследованиям, у 110 новорожденных и их матерей выявлены специфические ЦМВ типа "совиный глаз" в клинических образцах (осадков слюны, мочи у новорожденных детей) (рис.1).

Кроме того, проведены и морфометрические исследования выявленных ЦМВ. Согласно проведенным морфометрическим исследованиям, ЦМК представляли собой эпителиальные клетки, различной формы (круглые, яйцеобразные, прямоугольные, многоугольные, грушевидные). Размеры самой клетки варьировали от 25 до 40 мк, где одновременно с увеличением объема цитоплазмы, увеличивалось также и ядро,

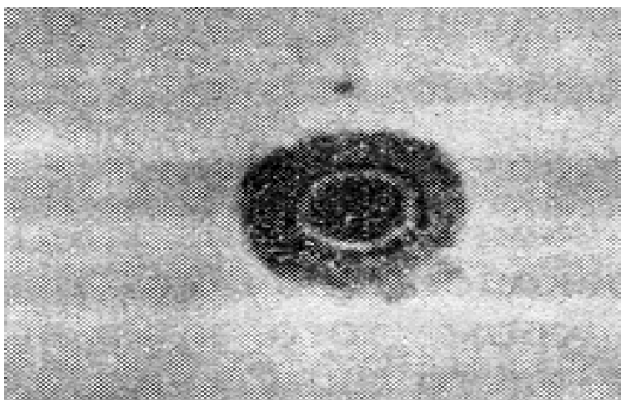
которое достигало 7-15 мк. Близкие результаты получены Самохиным П.А. [10]. Проведенные исследования показали; что хроматин ядра неравномерный, собирается на ядерной мембране. Ядро содержит темные включения, окруженные светлой зоной, что придает ему вид "глаза совы". ЦМК содержали от 1 до 5 включений. Цитоплазма клеток была вакуолизирована. Изучая ЦМВ под микроскопом нами были выделены стадии развития ЦМВ.

Недостатком указанного метода является необходимость многократного исследования клинических образцов. В некоторых случаях целесообразно делать 15-20 мазков. Оценивая диагностические возможности цитологического метода, необходимо сказать, что цитопатический эффект, характеризующийся выявлением клеток, называемых "совиным глазом" в мазках, является надежным критерием диагностики ЦМВИ (рис.2 а,б). Подобные изменения характерны только для ЦМВИ и не выявляются при инфицировании другими микроорганизмами [10, 13].

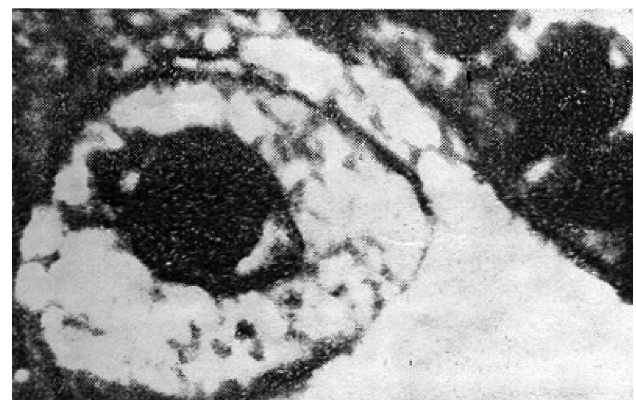
С помощью цитологического метода возможно исследование довольно широкого спектра биологического материала - мочи, слюны, грудного молока и т.д. Причём необходимо указать, что выявление ЦМК в грудном молоке у матерей позволит решить вопрос о вскармливании новорожденных детей.

Согласно нашим исследованиям чувствительность цитологического исследования составила 87,2% от общего количества заведомо инфицированных больных. Этот показатель можно считать удовлетворительным, учитывая простоту и доступность метода. В литературе имеются сведения, что при врождённых и перинатальных инфекциях, непрерывная экскреция вируса чаще всего продолжается от 4 до 8 лет [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Серологический метод (ИФА). При обследовании новорожденных детей с помощью указанного метода, была выявлена серопозитивная прослойка, составляющая 38,7% случаев. Частота выявления IgM у новорожденных детей 42 (38,2%). Частота выявления IgG у новорожденных 78 (71,8%). Чувствительность данного метода равна 99%, специфичность 95%. С по-



а)



б)

**Рис. 2. ЦМВ в осадке слюны (а) и мочи (б) у новорожденного**



мощью ИФА возможна дифференциальная диагностика первичной от латентно-хронической ЦМВИ. При обнаружении ЦМВ в организме необходимо установить, имеется ли здесь носительство или заболевание. При этом учитываются одновременно обнаружение вируса в слюне, моче и крови, его активность, титры антител, а также клиника. Наши исследования позволили выделить специфические IgG к вирусу ЦМВ как реконвалесцентные или анамнестические и специфические IgM - как острые, соответствующие свежему заражению или обострению хронической инфекции. Обнаружение IgG анти-ЦМВ антител у обследованных матерей, при отсутствии других маркеров этой инфекции указывает на латентную форму вирусной инфекции. Обнаружение IgM анти-ЦМВ антител в сочетании с наличием специфических антител класса IgG, позволяет диагностировать у женщин реактивацию латентной формы инфекции. Необходимо подчеркнуть, что при реинфекции и реактивации наблюдается скачкообразный подъем IgG (так называемый "бустер-эффект"), который сохраняется на неизменном уровне при отсутствии лечения. Специфический IgM, выявляемый у новорожденных детей, позволил диагностировать внутриутробное инфицирование плода, активную форму, острое течение инфекции. Определение антител класса IgG к вирусу цмв, согласно нашим исследованиям, выявлены у 78 (71,8%) новорожденных, что не свидетельствует об их инфицированности. Близкие результаты получены и другими авторами, которые выявили антицитомегаловирусные IgG антитела у 76-98% детей [1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 12, 14]. Определение антител класса IgG в данном случае может быть информативным в двух случаях. Во-первых, одномоментное исследование крови матери и ребёнка в первые месяцы жизни позволяет исключить наличие врожденной инфекции у последнего, если титры противовирусных антител класса IgG у ребенка будут ниже, чем у матери. Это связано с катаболизмом материнских иммуноглобулинов в организме ребенка с периодом полураспада 21 день. Во-вторых, по этой же причине на отсутствие врожденной инфекции может указывать 2-х кратное снижение титров материнских антител класса IgG у ребенка в первые месяцы жизни. Врожденную ЦМВИ можно дифференцировать от интра- и постнатальной при серологическом исследовании лишь в ограниченном периоде времени, а именно в первые 3 недели жизни. В случаях первичной ЦМВ инфекции на ранней стадии беременности, следует брать кровь плода для определения специфических антител класса IgM. В случае положительного ответа необходимо решить вопрос о прерывании беременности. Если анализ отрицательный или выявлена повторная ЦМВ инфекция, беременность сохраняется, а новорожденный ребенок должен проходить периодический врачебный осмотр с целью обнаружения возможных поздних дефектов, о чём говорилось выше.

По сравнению с другими методами ПЦР обладает наибольшей специфичностью (100%), чувствительностью (90-97%) и даёт возможность исследования

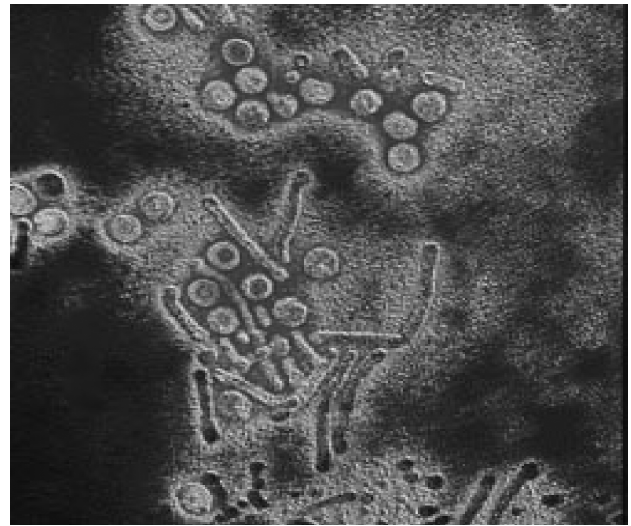


Рис. 3 ЦМВ в осадке мочи у матери

наиболее широкого спектра биологического материала [5-17]. Необходимо отметить, что с помощью ПЦР невозможно дифференцировать первичную ЦМВИ от латентно-хронической, так как в любом случае, согласно нашим исследованиям отмечается циркуляция вируса в крови. ПЦР позволяет выявлять ЦМВ в биологических жидкостях и тканях, однако недостаток метода заключается в том, что он не дает количественного определения вируса цмв, и не дает возможность следить за изменением вирусной нагрузки в процессе болезни и при проведении специфической противовирусной терапии. Разработанная на основе ПЦР стандартная методика выявления ДНК ЦМВ дает качественное определение ДНК ЦМВ в биологических жидкостях. При обследовании 32 новорожденных и их матерей в острую фазу инфекции, подтвержденную цито- и серологически, у всех были выявлены ДНК вируса ЦМВ в клетках. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность ПЦР составила 98,1% от общего числа заведомо инфицированных больных, диагноз у которых был подтвержден с использованием вышеуказанных методов. Детекция же ДНК вируса в моче у матерей, свидетельствует о персистенции (вирусоносительстве) пролиферативной формы инфекции.

Таким образом, обнаружение ЦМВ в крови, наряду с положительными данными цитологического и серологического исследования, является критерием репликативной формы инфекции. В то же время диагностировать репликативную форму ЦМВИ, имеющую основное значение в патогенезе внутриутробной патологии, возможно только с использованием комплекса методов, сочетающих наиболее чувствительные способы выявления вирусной инфекции.

Диагноз внутриутробной (врожденной) ЦМВИ может быть выставлен в первые 2-3 недели жизни ребенка при наличии отягощенно-акушерского анамнеза у матери, данных клинического обследования и выяв-



ления специфических маркеров (анти-ЦМВ-IgM, анти-ЦМВ IgG в титре, превышающим материнский уровень, в сыворотке крови; ДНК ЦМВ в моче, крови, ЦМК в моче, слюне) в эти сроки. Аналогичных сроков в отношении ЦМВИ придерживаются и другие авторы [8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень ВОЗ. Женева. 1993, N.2, с.1-24; 2. Володина В.В., Дегтярев Д.Н. Диагностика и лечение внутриутробных инфекций. - Методические рекомендации. М. 1998; 3. Выдумкина С.Р., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота острой цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп. - Ж.Вопросы вирусологии, 1999, N.1, с.19-20; 4. Герасимова Н.В., Корнюшин М.А., Першина Г.Д., Самсыгина Г.А. Характеристика инфекционного-воспалительных заболеваний новорожденных за последние 10 лет. - Ж.Педиатрия, 2001, N.5, с.107-108; 5. Гришаева О.Н. Маркеры цитомегаловирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями. - Ж.Новости "Вектор-Бест", 1998, N.8, с.9-11; 6. Мамедова Т.К., Гусейнова Р.А., Мамедова М.К. Ускоренная серологическая диагностика цитомегаловирусной инфекции модифицированным иммуноферментным методом. - В кн.: Тезисы IV научно-практической конференции "Изобретательство и рационализаторство здравоохранения Азербайджана". - Баку, 1991, т.1, с.24-25; 7. Мамедов М.К., Кребе Р. Методы твердофазного иммуноферментного анализа. - М.: Кристалл, 1992, 102 с.; 8. Ожегов А.М., Мякишева Л.С. Распространенность цитомегаловирусной инфекции у детей. - Российский Педиатрический журнал, 1999, N.3, с.16-18; 9. Раисова А.Т. Внутриутробные инфекции. - Ж.Клиницист, 1995, N.1, с.52-58; 10. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. - М.: Медицина, 1987; 11. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций. - Ж.Педиатрия, 1997, N.5, с.34-37; 12. Сидорова И.С., Черниенко И.Т. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия. - Ж.Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1998, N.3, с.7-11; 13. Чарный А.М. Инклюзионная цитоме-

14. Шукурова В.К. Цитомегаловирусная инфекция у детей первого года жизни. Автореферат дисс...к.м.н. Бишкек, 1998, 20 с.; 15. Adler S.P. Cytomegalovirus and pregnancy. - J.Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 1992, v.4, c.5, p.670-675; 16. Binder N. What is the prognosis for congenital cytomegalovirus infection? - Am. J. Obstet Gynecol., 1992, v.166, N.5, p.1591; 17. Castels A. et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. - J.Perinatol.Med. 1999, v.27, N.2, p.116-21; 18. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass R.F, Alford C., Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. - J.Pediatrics., 1983, v.72, N.3, p.295-299; 19. Rieger-Fackeldey E., Genzel-Boroviczeny O., Schulze A. Severe systemic infants acquired through breastmilk. - J.Monatsschr Kinderheilkd., 2001, v.149, p.1059-1062.

#### SUMMARY

#### **Comparative efficiency of diagnostic methods of cytomegalovirus infection in newborn** **S.Ali-zade**

*The comparative analysis of efficiency of serological, cytological, immunofluorescent assay, molecular-biological (PCR) methods of diagnostics cytomegalovirus infections (CMVI) at newborn children is carried out. It is established, that each of them has the advantages and lacks. On the basis of the carried out researches, the diagnosis congenital CMVI at newborn children can be exposed in the first 2-3 weeks of life of the child, at presence burdened - obstetric the anamnesis at mother, given clinical inspection and revealing of specific markers (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG in a credit exceeding a parent level in whey of blood; CMV cells in urine, a saliva) in these terms.*

Поступила 28.03.2008

## Озон как инициатор окислительных процессов в клетках красной крови

**Р.Т.Гулиева, Ф.Р.Яхьяева, Т.М.Гусейнов**

Институт физики НАН Азербайджана, г.Баку

Озон находит широкое применение в быту и технике, в сельском хозяйстве, а также в медицинской практике, что ставит вопрос изучения его влияния на здоровье, учитывая узость пределов благоприятного (до 2 мкг/л) и токсичного (свыше 7 мкг/л) действий [5].

Природная устойчивость организма к неблагоприятным факторам, в первую очередь к окислительному стрессу, регулируется системой гемостаза, включающая в себе антиокислительный (АО) защитный комплекс [2]. Изучение метаболизма природных антиоксидантов, равно как и промоторов окисления при воздействии физико-химических факторов окружающей среды необходимо для понимания первичных ме-

ханизмов повреждения биологических объектов, что, так или иначе, связано со здоровьем населения. Одной из жизненно важных биологических молекул является гемоглобин, состояние окисленности которого имеет существенное значение для развития свободно-радикального окисления клеточных структур [11, 12].

В настоящей работе изучалось влияние озона, полученного из электрического коронарного разряда, на развитие окислительных реакций в эритроцитах и в самом гемоглобине животных, существенно отличающихся метаболизмом селена - одного из важных природных антиоксидантов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

##### 1. Получение озона

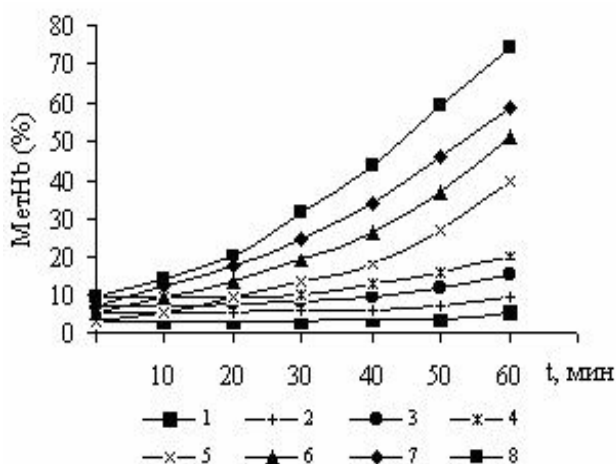


Рис. 1. Кинетика накопления MetHb в буферном растворе гемоглобина

1 - морская свинка, 2 - человек, 3 - кролик, 4 - крыса

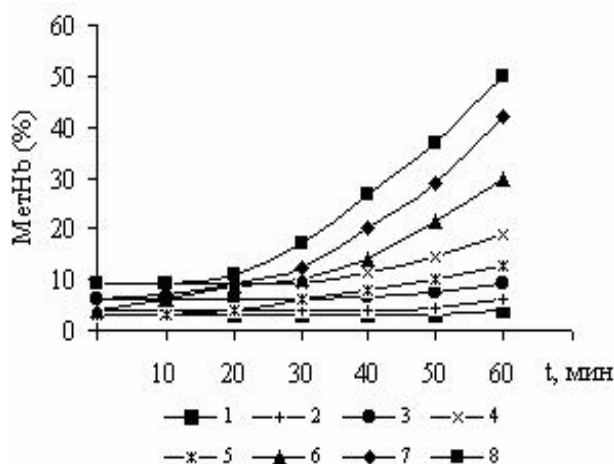


Рис. 2. Кинетика накопления MetHb в суспензии эритроцитов

1 - морская свинка, 2 - человек, 3 - кролик, 4 - крыса

а) Принцип работы ионизатора основан на получении озона и ионов кислорода в разрядном промежутке прибора с помощью коронного разряда, где образуются положительные отрицательные ионы и озон (O<sub>3</sub>). Уже за пределами короны вылетающие электроны ионизируют атомы кислорода, образуя супероксидный ион (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Коронный разряд осуществляется в стеклянных трубочках при напряжении 12-14 кV, 20 Кгц. Скорость обдува озono-воздушной смеси 4,5л/час.

б) Измерение концентрации озона производилось йодометрически, по формуле:

$$[O_3, \text{г/л}] = \frac{V_T (\text{мл}) \cdot 0,024}{V_0 (\text{л})}$$

V<sub>T</sub> - объем 0,01 N тиосульфата (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), мл;

V<sub>0</sub> - объем пропущенного газа в мин.

В наших условиях V<sub>0</sub>=10 л. В струе воздуха концентрация озона составляла 4,6 мкг/л.

## 2. Биологические методы

Эритроциты человека, крысы, морской свинки, кролика выделяли обычным методом Доджа [10]. Они отличаются между собой по метаболизму селена. У крыс активность селенэнзима глутатионпероксидазы Se-(ГП) в тканях высокая, чувствительность к дефициту селена также высокая; морская свинка мало чувствительна к дефициту селена, активность Se-(ГП) минимальна, человек по метаболизму селена близок к морской свинке; кролик - животное малочувствительное к дефициту селена, однако в тканях имеется достаточно высокий уровень Se-(ГП) активности [7, 8, 9, 18].

Метгемоглобин определялся обычным цианидным методом [10], а также по изменению спектра поглощения окисленных форм гемоглобина, используя формулы [17]:

$$[HbO_2] = 29,8A_{577} - 9,80A_{630} - 22,2A_{560}$$

$$[MetHb] = 7,0A_{577} + 76,8A_{630} - 13,8A_{560}$$

$$\text{Гемихром} = -33,2A_{577} - 36,0A_{630} + 58,2A_{560}$$

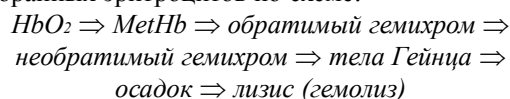
где A<sub>577</sub>, A<sub>630</sub>, A<sub>560</sub> экстинкция проб на соответствующих длинах волн.

Осмотическую резистентность эритроцитов определяли стандартным методом, основанном на последовательном уменьшении солевой концентрации физиологичес-

кого раствора, а также спектрофотометрически (λ=630). О скорости окислительной дегградации эритроцитов судили по накоплению продуктов реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по методу Менгеля [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ: При изучении окислительного воздействия озона на эритроциты следует рассмотреть, по крайней мере, два процесса - перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембранных эритроцитов и окислительную дегградацию гемосодержащего белка - гемоглобина (Hb).

В конечном счете, это приводит к повреждению мембранных эритроцитов по схеме:

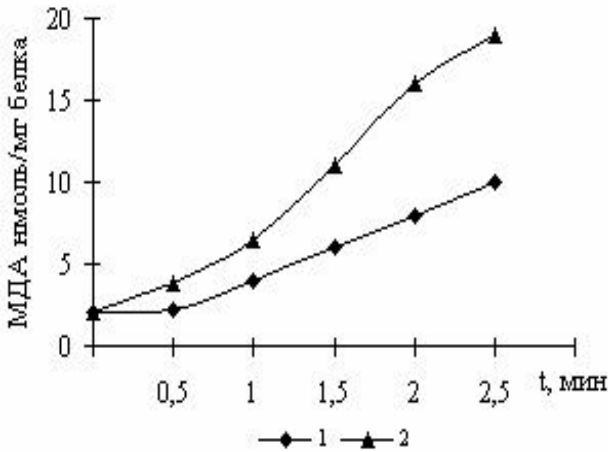


Необходимо иметь ввиду, что сам гемоглобин может быть опасным источником оксирадикалов для развития окислительно-деструктивных процессов в клетках, генерируемых при его автоокислении [11, 12, 15].

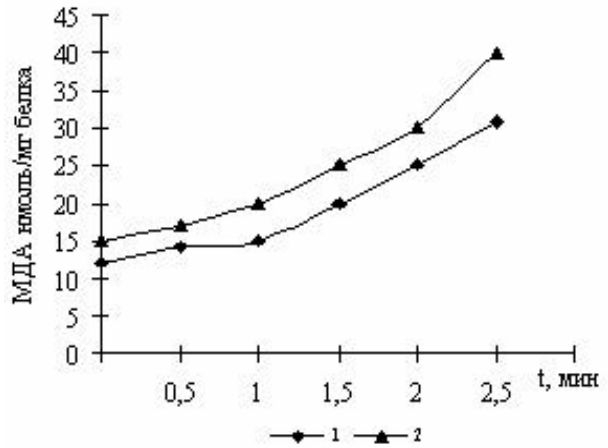
Была рассмотрена кинетика окисления (рис. 1 и 2) озоном как выделенного гемоглобина в растворе путем полного гемолиза дистиллированной водой и с последующим доведением 0,1 М буферным раствором фосфата натрия до гематокрита ≅ 1, так и гемоглобина в эритроцитарной суспензии (гематокрит ≅ 1). Из рис.1 и 2 видно, что накопления MetHb в гемоглобиновых растворах идет значительно быстрее, чем в суспензии эритроцитов. Наибольшую устойчивость к окислению в обоих случаях показывает морская свинка, наименьшую - крыса, человек и кролик занимают промежуточное положение.

В этих же пробах рассмотрен гемолиз, индуцированный озоном. Здесь процент гемолиза оценивали по соотношению оптической плотности A<sub>540</sub> аликвоты к оптической плотности A\*<sub>540</sub> полностью гемолизированной водой аликвоте.

Оказалось, что различия для кинетики окислительного гемолиза эритроцитов менее значительны, чем для скоростей накопления MetHb в них.



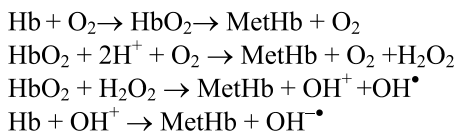
**Рис. 3. Кинетика накопления ТБК активных продуктов в суспензии эритроцитов при воздействии озона**  
1 - морская свинка, 2 - человек



**Рис. 4. Кинетика накопления ТБК активных продуктов постгемолитических остатков мембран эритроцитов при воздействии озона**  
1 - морская свинка, 2 - человек

Изучение развития ПОЛ показало, что озон активно стимулирует накопление ТБК активных продуктов. Показательно, что цельные эритроциты морской свинки менее устойчивы к окислению, чем крысы (рис. 3). Для тейных эритроцитов эти различия менее выражены (рис. 4).

Мембраны являются основным местом окислительного повреждения, что тесно связано с ПОЛ, которое может модулироваться как активными радикалами, так и продуктами окисления гемопротеидов. Гемоглобин в ходе его окисления генерирует супероксидный ион, а также гидроксильный радикал, являющийся сильным катализатором ПОЛ:



Очевидно, что от эффективности перекись утилизирующей системы зависит и глубина окисления гемоглобина. То есть, снижение концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$ , это эффективный путь к ослаблению последствий окислительного стресса.

В эритроцитах существуют несколько систем, лимитирующих содержание MetHb (метгемоглобинредуктаза), гидроперекисей (каталаза, глутатионпероксидаза), супероксидов (супероксиддисмутаза) и др [4].

Следует подчеркнуть, что супероксидные радикалы химически слабые окислители по сравнению с гидроксильными радикалами [1] и легко дезактивируются супероксиддисмутазой [11, 12].

Выявленные нами различия в скоростях окислительного гемолиза, индуцированного озоном, объясняются как мембранотропными, так и внутриэритроцитарными защитными факторами, а также особенностями механизма сродства кислорода к гемоглобину.

В эритроцитах морской свинки селен до 90% включен в гемоглобин, у крысы менее 20%. (рис.4)

Для Se-(ГП) наоборот: для крысы 3/4 Se охвачено в Se-(ГП), и только  $\cong 1/10$  Se для морской свинки включается в Se-(ГП) [3].

Таким образом, гемоглобин морской свинки значительно больше "загружен" селеном, чем крысы. Возможно, этим объясняется относительно повышенная устойчивость гемоглобина морской свинки к окислению. В частности, известно, что окисление гемоглобина (накопления MetHb) "страхуется" глобином, который защищает сам гем от окисления протопорфирином IX [6]. При этом взаимодействие SH группы с N атомом проксимального гистидина оказывает существенное влияние на электронную плотность в ионе железа [16].

Включаемый в белковую часть гемоглобина селен "в виде микропримеси" частично замещает серу, в том числе и в SH группе цистеина 93 полипептидной цепи. Учитывая повышенную реакционную способность селена по сравнению с серой, следует ожидать ослабление непосредственной атаки кислорода на гемоглобин (что заметно по уменьшению содержания MetHb).

Из сравнения накопления экзогенного селена в гемоглобиновых фракциях морской свинки и крысы обнаруживается большая емкость Hb морской свинки для селена относительно крысы и это коррелирует с окислительной устойчивостью гемоглобина [13].

В наших опытах, как и следовало ожидать, гемоглобин морской свинки в водном растворе более устойчив к окислению, чем для случая крысы, и это, возможно, связано с участием селена в глобиновой антиокислительной протекции гема.

В то же время гемоглобин в суспензии эритроцитов окисляется значительно меньше, чем в буферном растворе, что свидетельствует о наличии в эритроцитах защитных факторов, в том числе и Se-(ГП). Это допущение базируется на том, что уменьшение скорости накопления MetHb для эритроцитов крысы бо-

лее значительно, чем для морской свинки, активность Se-(ГП) понижена.

Эти данные указывают в пользу того, что окисление гемоглобина (накоплением MetHb), приводящее к интенсификации ПОЛ, является первичным звеном окислительного повреждения эритроцитов, а эффект АО защиты эритроцитов тем больше, чем больше Se-(ГП) активность.

При этом для морской свинки АО защита с помощью селена осуществляется преимущественно через защиту от окисления гемоглобина. Для крысы же существенное значение имеет защита мембран ГП-механизмом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойтлер Э. Нарушение метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия. - М.: Медицина, 1981, 256 с.; 2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972, 253 с.; 3. Гусейнов Т.М., Гасанзаде А.А. Особенности протекторного действия селена при индуцированном окислительном повреждении электрическим полем эритроцитов животных с существенно отличным метаболизмом селена. - Proceedings of the First International Conference on Technical and Physical Problems in Power Engineering (ТРЕ), 23-25 April 2002, Baku, Azerbaijan; 4. Метелица Д.И. Активация кислорода ферментными системами. - М.: Наука, 1982, 253 с.; 5. Перегут Е.А., Тернет Е.В. Химический анализ воздуха промышленных предприятий. - М."Химия", 1965, 245 с.; 6. Прагт Дж.Р. Основы катализа металлферментами. Методы и достижения бионеорг. Химии. - М.: Мир, 1978, с.133-215; 7. Beilstein M.A., Whanger P.D. Disposition on dietary organic and inorganic selenium in rat erythrocytes proteins. - J. Nutr., 1986, v.116, p.1701-1710; 8. Burke R.F., Lane R.A., Grecory P.B. Effect of selenium deficiency on liver and blood glutathione peroxidase activity in guinea pig. - J. Nutr., 1981, v.111, p.690-693; 9. Butler J.A., Whanger P.D., Tripp M.J. Blood selenium and glutathione peroxidase activity in pregnant moment comparative assays in primates and other animals. - Amer. J. Nutr., 1989, v.36, p.12-27; 10. Dodge J.T., Mitchell C.,

Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. - Arch. Biochem. Biophys. Acta, 1963, v.100, p.119-130; 11. Falcioni G., Gincola P., Brinori M. Glutathione peroxidase and oxidative hemolysis in trout red blood cells. - FSBS Letters, 1987, v.22, p.335-358; 12. Fridovich I. Biological effects of the superoxide radical. - Archives of Biochemistry and Biophysic, 1986, v.247, p.1-11; 13. Huseynov T.M., Hasanzade A.A. Selenium as a protector from oxidation-destructive processes induced by an electric field. - In: Materials of scientific conference to the devoted 85 years anniversary to the academician H.Abdullayev, 16-17 October 2003, Baku, Azerbaijan; 14. Mengel C.F., Kann H.E. Effect of in vivo hyperoxid of erythrocytes, III in vivo peroxidation of erythrocytes lipid. - J. Nutr. Chemical Invest., 1966, v.45, p.1150-1159; 15. Rachmilewitz E.A., Shohet S.B., Lubin B.H. Lipid membrane peroxidation in beta-thalassemia major. - The Amer. Society of Hematology, 1976, v.47, p.495-505; 16. Rifkin J.M. Metal Ione Biol. System, 1981, v.12, p.191-232; 17. Szebeni J., Winterbourn C.C., Carrell R.W. Oxidative interactions between haemoglobin and membrane lipid. A liposome model. - Biochem. J., 1984, v.220, p.685-692; 18. Tappel M.E., Chaudiere J., Tappel A.L. Glutathione peroxidase activities of animal tissues. - Comp. Biochem. Physiol., 1982, v.73b, p.945-949.

#### SUMMARY

#### *Ozone as initiator of oxidative processes in red blood cells*

*R.Guliyeva, F.Yahyayeva, T.Huseynov*

*Accumulation of methemoglobin in hemoglobin solutions under high ozone concentration (7 mkg/l) proceeds much faster in comparison with erythrocyte suspension. A study of lipids peroxidation has shown that ozone actively stimulates the accumulation of products reacting with thiobarbituric acid. In both cases guinea pigs show high, rats low and, man and rabbits middle oxidation stability.*

Поступила 30.03.2008

## Анализ распространенности артериальной гипертензии в азербайджанской популяции пациентов с сахарным диабетом типа 2

**Г.В. Искендерли**

Эндокринологический диспансер, г.Баку

Артериальная гипертензия довольно часто сочетается с сахарным диабетом типа 2, что значительно повышает риск развития микро- и макрососудистых нарушений. Соответственно увеличивается и частота сердечно-сосудистой смертности, по результатам ряда исследований риск летальности в популяции гипертензивных пациентов с диабетом типа 2 возрастает в 2,5-7,2 раза [5, 6, 7, 9, 11, 17, 18].

Повышенное артериальное давление является независимым фактором развития сердечно-сосудистых

заболеваний и занимает ведущую позицию в структуре заболеваемости и смертности [15, 16, 18]. Выявляемость артериальной гипертензии в общей популяции достигает 60%, из них 46% принимает антигипертензивную терапию и только в 26% случаев удается достичь нормализации повышенного артериального давления [19]. Распространенность артериальной гипертензии среди пациентов с сахарным диабетом типа 2 колеблется, по данным исследователей, от 35% до 80% [4, 6, 10].

Таблица 1. Основные показатели, характеризующие пациентов с СД 2 и АГ

	Мужчины		Женщины		Достоверность p < 0.05
	n	%	n	%	
Возраст (лет)	58.3 ± 10.44		60.5 ± 9.78 лет		0.002
Давность диабета (лет)	9.6 ± 8.04		7.1 ± 6.01		0.000
Вес (кг)	76.4 ± 14.04		82.7 ± 13.23		0.000
САД (мм рт.ст.)	153.0 ± 16.44		156.8 ± 18.66		0.002
До 60 лет	153.5 ± 15.82*		154.6 ± 16.21*		0.501
60 лет и выше	154.6 ± 15.14		162.0 ± 18.67		0.000
ДАД (мм.рт.ст.)	88.6 ± 8.92*		89.4 ± 9.91*		0.232
Распространенность АГ	n	%	n	%	
До 60 лет	184	43.4 ± 0.27	230	45.1 ± 0.22	0.000
60 лет и выше	152	50.7 ± 0.33	284	45.8 ± 0.18	0.000
60 – 69 лет	108	50.9 ± 0.47*	192	47.8 ± 0.26	0.002
70 - 79 лет	44	51.2 ± 1.22*	86	42.2 ± 0.58	0.000
ИСАГ	69	20.5 ± 0.59	119	23.2 ± 0.36	0.000
До 60 лет	24	13.0 ± 1.46	40	17.4 ± 0.97	0.000
60 лет и выше	45	23.4 ± 0.96	79	27.8 ± 0.57	0.000

\* различия недостоверны

В проспективных эпидемиологических исследованиях было показано, что сердечно-сосудистые нарушения наблюдаются у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в два раза, а у женщин с этим же типом диабета - в три раза чаще, чем в общей популяции [9]. Существование же гипергликемии и артериальной гипертензии увеличивает в четыре раза риск возникновения сосудистых нарушений. Повышение систолического артериального давления на 14 мм рт. ст. увеличивает риск возникновения инсультов на 200%, а риск развития инфарктов миокарда - на 50% [6, 7]. В исследовании, проведенном Knowler et al. среди индейцев Пима, частота распространенности ретинопатии у больных с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией была выше, чем у больных с диабетом без гипертензии [12]. Артериальная гипертензия играет существенную роль в возникновении и прогрессировании диабетической нефропатии и развитии терминальной почечной недостаточности [3, 4]. Клиническая практика указывает на то, что в азербайджанской популяции пациентов с диабетом типа 2 распространенность артериальной гипертензии достаточно высока. Согласно данным ретроспективного исследования, проведенного в нескольких медицинских центрах г. Баку, у 52% людей с диабетом типа 2 была отмечена та или иная степень повышения артериального давления [8]. Однако проспективные исследования по эпидемиологии гипертензии при сахарном диабете типа 2 в нашей стране не проводились. Целью настоящего исследования было изучение распространенности артериальной гипертензии (АГ) в азербайджанской популяции больных с сахарным диабетом типа 2 (СД 2).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** 1854 больных с СД 2 в возрасте от 28 лет до 91 года (58,1 ± 10,70 лет) с длительностью заболевания 0-44 года (8,0 ± 6,91 года) приняли участие

в данном исследовании. Было обследовано 1130 женщин в возрасте от 28 до 83 лет (59,3 ± 10,42) и 724 мужчин в возрасте от 28 лет до 91 года (56,3 ± 10,89), что составило 60,9% и 39,1% соответственно. К критериям исключения больных из исследования относились функциональные нарушения после перенесенного в прошлом инсульта, наличие мерцательной аритмии или сердечной недостаточности, гипертиреоз, наличие беременности. В начале исследования медицинская сестра регистрировала больного. Данные опроса заносились в информационный лист. Определение давления проводилось натошак или через 2 часа после еды и питья. Артериальное давление (АД) измерялось ртутным сфигмоманометром (Riester, Германия) в положении исследуемого "сидя" с расслабленными, не скрещенными ногами после 5-ти минутного отдыха. Манжета шириной 6 см накладывалась на правую руку. Показатели давления регистрировались на уровне 2 мм от вершины ртутного столба, а после определения давления воздух из манжеты откачивался [1, 2]. Измерения проводились 2 раза, интервал времени между измерениями был равен 30 секундам [13]. Артериальная гипертензия определялась как среднее значение из 2-х измерений при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. [14]. Результаты и дата определения артериального давления записывались в информационный лист. В соответствии с классификацией гипертензии (JNC VI, 1993), основанной на уровне АД, устанавливалась 1-я, 2-я или 3-я стадия артериальной гипертензии. Статистический анализ проводился с применением программ SPSS. Полученные результаты были даны в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений. Статистически достоверными признавались различия при значении p < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Повышенное артериальное давление было установлено у 45,5% женщин (n = 514) и 46,4% мужчин (n = 336). Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 1. Основные параметры, характеризующие гипертензивных мужчин с СД 2: возраст 58,3 ± 10,44 лет (32-91 год); давность диабета 9,6 ± 8,04 лет (0-38 лет);

вес  $76,4 \pm 14,04$  кг (74-117 кг); систолическое артериальное давление (САД)  $153,0 \pm 16,44$  мм рт. ст. (120-205 мм рт. ст.); диастолическое артериальное давление (ДАД)  $88,6 \pm 8,92$  мм рт. ст. Основные параметры, характеризующие гипертензивных женщин с СД 2: возраст  $60,5 \pm 9,78$  лет (34-85 лет); давность диабета  $7,1 \pm 6,01$  лет (0-27 лет); вес  $82,7 \pm 13,23$  кг (81-120 кг); САД  $156,8 \pm 18,66$  мм рт. ст. (120-215 мм рт. ст.); ДАД  $89,4 \pm 9,91$  мм рт. ст. (60-145 мм рт. ст.). Последующий анализ результатов исследования показал, что гендерные различия в показателях возраста, длительности диабета, веса и САД были достоверны:  $p = 0.002$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.000$  и  $p = 0.002$  соответственно. Различия в величинах ДАД у мужчин и женщин с диабетом и АГ были незначительны:  $p = 0.232$ .

Как известно, в общей популяции у женщин до 60 лет распространенность АГ ниже, после 60 лет выше, чем у мужчин [1]. В исследуемой выборке у  $45,1 \pm 0,22\%$  женщин с диабетом в возрасте до 60 лет ( $n = 230$ ) отмечалось повышенное артериальное давление. Среди мужчин с диабетом в той же возрастной группе ( $n = 184$ ) этот показатель был ниже ( $p = 0.000$ ) и составил  $43,4 \pm 0,27\%$ . Однако у лиц с СД 2 старше 60 лет наблюдалось иное гендерное соотношение в распространенности АГ. Мужчины значительно чаще, чем женщины страдали повышенным артериальным давлением:  $50,7 \pm 0,33\%$  и  $45,8 \pm 0,18\%$  соответственно,  $p = 0.000$ .

Дальнейший анализ выявляемости АГ в различных возрастных группах показал, что у мужчин с СД 2 в возрасте 60 лет и старше ( $n = 152$ ) повышенное артериальное давление встречалось достоверно чаще, чем в возрастной группе до 60 лет ( $n = 184$ ):  $50,7\%$  и  $43,4\%$  соответственно,  $p = 0.000$ . В то же время в возрастных группах 60-69 лет ( $n = 108$ ) и 70-79 лет ( $n = 44$ ) различий в частоте случаев АГ не было выявлено:  $50,9 \pm 0,47$  и  $51,2 \pm 1,22$  соответственно,  $p = 0.779$ .

У гипертензивных женщин с диабетом зависимое от возраста увеличение частоты распространенности АГ отсутствовало ( $p = 0.076$ ). Если в возрасте до 60 лет повышенное артериальное давление отмечалось у  $45,1 \pm 0,22\%$  женщин ( $n = 230$ ), то в группе же лиц в возрасте 60 лет и старше этот показатель составил  $45,6 \pm 0,18\%$  ( $n = 283$ ). Сравнительный анализ встречаемости АГ в старшей возрастной группе показал, что у женщин в диапазоне 60-69 лет ( $n = 192$ ) повышенное артериальное давление отмечалось в  $47,8 \pm 0,26\%$  случаев, выявляемость же артериальной гипертензии у женщин с СД 2 в возрасте 70-79 лет ( $n = 86$ ) была достоверно ниже и равнялась  $42,2 \pm 0,58\%$ ,  $p = 0.000$ . Средний уровень САД в исследуемой выборке был равен  $154 \pm 16,5$  мм рт.ст. (120-215 мм рт. ст.), средний уровень ДАД был равен  $87 \pm 9,8$  мм рт.ст. (60-140 мм рт. ст.). Половые различия в показателях систолического давления у мужчин и женщин с СД 2 в возрасте ниже 60 лет отсутствовали:  $153,5 \pm 15,82$  и  $154,6 \pm 16,21$  соответственно,  $p = 0.501$ . Между величинами САД у мужчин и женщин с диабетом в возрасте старше 60 лет различия были статистически значимыми:  $154,6 \pm$

$15,14$  и  $162,0 \pm 18,67$  соответственно,  $p = 0.000$ .

Изолированная систолическая гипертензия, определяемая при уровне САД  $> 140$  и уровне ДАД  $< 90$ , встречается у 15% мужчин и женщин в возрасте 60 лет и выше [16, 20]. В данном исследовании изолированная систолическая гипертензия (ИСАГ) была выявлена в 10,1% случаев. В популяции же пациентов с СД 2 и АГ ИСАГ была установлена у  $20,5 \pm 0,59\%$  мужчин ( $n = 69$ ) и  $23,2 \pm 0,36\%$  женщин ( $n = 119$ ), причем частота ее встречаемости у женщин была достоверно выше ( $p = 0.000$ ), чем у мужчин. Гендерные различия в выявляемости ИСАГ были присущи как младшей, так и старшей возрастной группе ( $p = 0.000$ ). У гипертензивных мужчин и женщин с СД 2 в возрасте ниже 60 лет было установлено  $13,0 \pm 1,46\%$  и  $17,4 \pm 0,97\%$ , соответственно, случаев ИСАГ. Среди лиц старше 60 лет ИСАГ была установлена у  $23,4 \pm 0,96\%$  мужчин и  $27,8 \pm 0,57\%$  женщин.

В соответствие с классификацией гипертензии (JNC VI, 1993), основанной на уровне артериального давления, 1-я стадия АГ была установлена у 56,6%, 2-я стадия АГ - у 28,1%, 3-я стадия АГ - у 15,3% гипертензивных лиц с диабетом типа 2.

Таким образом, настоящее исследование показало, что распространенность АГ в азербайджанской популяции пациентов с СД 2 достаточно высока. Кроме того, выявлены гендерные различия в частоте распространенности АГ в различных возрастных периодах. В отличие от общей популяции, у женщин с СД 2 в возрасте до 60 лет чаще, чем у мужчин отмечается повышенное артериальное давление. Причем показатели САД у гипертензивных женщин и мужчин с СД 2 в возрастном периоде до 60 не различаются [1]. И, наконец, ИСАГ встречается у пациентов с СД 2 также часто, как у лиц без диабета [16, 20].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Под редакцией члена-корреспондента РАМН, заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.С.Моисеева, 2000, 208 с.;
2. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. - М.: МИА, 2002, с.110-116;
3. Baba T, Murabaishi S, Tomejama T et al. Uncontrolled hypertension is associated with rapid progression of nephropathy in type 2 diabetic patients with proteinuria and preserve renal function. - *Tohoku J Exp med*, 1990, v.161, p.311-318;
4. Bretzel RG. Effects of Antihypertensive Drugs on Renal Function in Patients with Diabetic Nephropathy. - *American Journal of Hypertension*, 1997, v.10, p.208S-217S;
5. Gaede P. and other. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. - *N England J Med*, 2003, v.348; N.5, p.383-393;
6. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with factors for cardio-vascular and diabetic complications. - *J Hypertens*, 1993, v.11, p.309-317;
7. Hypertens in Diabetes Study Group. HDS 2: Increased risk of cardio-vascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. - *J.Hypertens*, 1993, v.11, p.319-325;
8. Iskenderli G, Kerimova S, Asadova S. Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus in Azerbaijan. - In: 18 International Diabetes Federation Congress, 24-29 August 2003, Paris, France (Poster Display, 2522);
9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. - *Circulation*, 1979, v.59, p.8-13;
10. Kannel WB, Wilson MD, Zhang T. - J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. - *Am J Hypertens*, 1991, v.121 p.1268-1273;
11. Kannel WB, Cardioprotection and antihypertensive

treatment in the elderly with isolated systolic hypertension. - *Medicographia*, 1998, v.20, N.1, p.31-35; 12.Knowler WD, Bennet PH, Ballintine EJ : Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure : a six year follow up study in Pima Indians. - *N Engl J Med*, 1998, v.302, p.645-650; 13.King H. Diabetes and noncommunicable Disease. Risk Factor Surveys. - World Health Organization, Geneva, 1999; 14.O'Brien E, Waeber B, Parati G et al. Blood Pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. - *BMJ*, 2001, v.322, p.531-536; 15.Staessen JA. The epidemiology of isolated systolic hypertension in the elderly. - *Medicographia*, 1998, v.20, N.1, p.8-14; 16.Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta analysis of outcome trials. - *Lancet*, 2000, v.355, p.865-872; 17.Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. - *Diabetes Care*, 1993, v.16, p.434-444; 18.UK Prospectove Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular: UKPDS 38. - *BMI*, 1998, v.317, p.703-713; 19.Ulrich J. Grueninger. Arterial hypertension: lessons from patient education. - *New trends in patient education*, 1995, p.37-55; 20.World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension Guidelines Subc. - *J. Hypertension*, 1999, v.17(2), p.151-153.

**SUMMARY**

***Analysis of spreading of arterial hypertension among patients with 2nd type diabetes belonged to Azerbaijan population***

***G.Iskenderlie***

*The prevalence of hypertension is notably higher among people with diabetes than among the general population. But there is no any dates about the prevalence of the hypertension in those in Azerbaijan. The aim of this study was to investigate the prevalence of the hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus in Azerbaijan population. This was a prospective study. 1854 patients with type 2 diabetes aged 28 to 91 years were investigated. 46.4% of males and 45.5% of females had elevated blood pressure. There were significant differences between males and females in both age and systolic blood pressure value. Beside, isolated systolic hypertension was present in 10.1% males and females. Thus hypertension is widely common in patients with type 2 diabetes mellitus in Azerbaijan population.*

Поступила 02.04.2008

## **Анализ данных катамнестического наблюдения функционального состояния печени у детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы**

**Н.К.Кеберлинская**

НИИ Педиатрии им. К.Я.Фараджевой, г.Баку

Среди заболеваний детского возраста, наносящих значительный ущерб состоянию здоровья и являющихся основным источником инвалидности с детства (до 70%), является патология перинатального периода [2]. Внутритрунная гипоксия и асфиксия в родах, обусловленная нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, в 38,45% случаев является причиной перинатальной смертности, а в 59,04% - причиной мертворождений. В 72,4% гипоксия и асфиксия становится одной из главных причин гибели плода в родах или в ранний неонатальный период [3].

О патогенетической роли гипоксии в литературе имеется достаточно полная информация. Установлено, что независимо от причин, вызывающих гипоксию, во всех случаях наблюдаемое кислородное голодание тканей приводит к полному расстройству функций организма. По чувствительности к гипоксии печень стоит на втором месте после ЦНС и является первым органом, который реагирует на неблагоприятные условия. Это, в свою очередь, через метаболические нарушения ухудшает состояние гомеостаза в целом.

Гипоксия и ацидоз повышают проницаемость клеточных мембран, которая проявляется в высокой активности в крови ряда внутриклеточных ферментов, в нарушениях водно-солевого обмена, влияют на свёртывание крови, а также неблагоприятно отражаются на клеточном обмене веществ [4]. По данным Д.И.Абелашвили с соавт., исследовавших активность ферментов печени в сыворотке крови у детей с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС, отмечается, что патологическое течение беременности и родов создаёт неблагоприятные условия для жизнедеятельности печеночных клеток [1]. В своей работе Г.А.Урывчиков повреждающий эффект гипоксии на уровне гепато-билиарной системы предложил определить гепатохолангиопатиями, которые, в свою очередь, могут протекать с преобладанием дискоњуляции, мембранолиза, холестаза, чаще - не изолированного, а в различных сочетаниях [7]. Помимо повреждения мембраны гепатоцитов, лежащего в основе синдрома цитолиза, у новорожденных возможны и функциональная недостаточность или структурное

недоразвитие мембраны гепатоцита - мембранопатия и мембранолиз. В понятие цитолиза автор в настоящее время вкладывает различную степень повреждения гепатоцита - от лёгких нарушений проницаемости мембран до полной гибели клетки.

Среди органоспецифических ферментов, используемых в практике, наиболее часто определяют активность аминотрансфераз,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы. Комплексное использование в исследованиях данных ферментов в 95% случаев даёт полную информацию об изменениях в функциональном состоянии печени.

Нарушение обменных процессов в гепатоцитах отражается и на состоянии белкового обмена, что проявляется в изменении состава белков циркулирующей крови. Установлено, что характер изменения белкового спектра сыворотки крови позволяет оценить функциональное состояние печени новорожденных, перенесших асфиксию и родовую травму, и её белковообразовательную функцию. Недостаток кислорода приводит к снижению синтеза белков и пуриновых кислот в гепатоцитах, стимулирует фибробластическую активность, образование коллагена и значительно увеличивает распад белка [9].

В настоящее время продолжается активный поиск средств, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих её обезвреживающую функцию, а также способствующих восстановлению её функций при различных повреждениях, в частности при гипоксических состояниях у детей в раннем неонатальном периоде. Поэтому, во многих случаях печени нужна помощь, для того, чтобы защитить гепатоциты от различных повреждений. Эта помощь приходит в виде гепатопротекторов (от греческого *hepar* - печень и *protection* - защита). Гепатопротекторный эффект в той или иной степени могут проявлять различные фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы в организме, в том числе, витамины, средства, ингибирующие перекисное окисление липидов, препараты эссенциале, а также обладающие антигипоксической активностью. Ведя поиск в этой области, мы обратили внимание на Силибон, который в последние годы нашёл широкое применение при заболеваниях печени любой этиологии. Механизм действия Силибона обусловлен гепатопротекторным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антифибротическим, холиноретическим, а также спазмолитическим действием [5,6,8]. В мембранах гепатоцитов осуществляются основные процессы биологической трансформации токсинов и ксенобиотиков (в том числе, и лекарств), поэтому процессы стабилизации клеточных мембран и предотвращение потери компонентов клетки имеют первостепенное значение для нормального функционирования печени.

Таким образом, наша задача в проведении катамнестического наблюдения состояла в изучении дальнейшего состояния печёночных функций под влиянием препарата "Силибон" у детей, перенесших перина-

тальное гипоксическое поражение центральной нервной системы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В течение 1-го года жизни катамнестическое наблюдение было проведено у 15 детей, перенесших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС различной степени тяжести. Данный диагноз был подтверждён клинико-лабораторными методами исследования. Исследуемая группа детей в течение первых двух недель жизни проходила курс лечения в НИИ Педиатрии им. К.Я.Фараджеевой. Обследование проводилось у детей в возрасте 3-3,5 месяцев жизни.

Катамнестическое наблюдение показало, что основная часть этих детей продолжала находиться под наблюдением невропатолога, и им проводилось симптоматическое лечение. Следует отметить, что отдалённые последствия перинатального гипоксического поражения ЦНС наблюдались у детей данной группы. Ведущим синдромом у пациентов являлся гипертензионный синдром. Следует отметить, что за истекший период состояние этих детей значительно стабилизировалось. Это выражалось в относительной стабилизации нервно-психического состояния, нормализации функций желудочно-кишечного тракта, значительной прибавке массы тела. За прошедший (с периода выписки из стационара) период 4 детей перенесли ОРЗ. Хотелось бы отметить, что за истекшие 3,5 месяца со дня выписки из стационара данная группа детей продолжала принимать силибон с лечебной и профилактической целью.

Биохимические исследования включали в себя определения активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы и холинэстеразы. Исследование проводилось фотометрическим методом, по типу кинетической реакции, при температуре 37°C. В работе использовались реактивы фирмы "Boehringer mannheim" (Германия), результаты исследования обрабатывались на анализаторе Photometr 5010.

Определение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови осуществлялось по методу Райтмана и Френкеля, набором реактивов фирмы "LACHEMA" (Чешская Республика). Исследование проводилось на фотоэлектроколориметре - КФК-2-УХЛ 4.2., при температуре 37°C. Определение содержания общего белка в сыворотке крови осуществлялось по биуретовой реакции, фотометрическим методом. Исследование осуществлялось реактивами фирмы "Boehringer mannheim" (Германия), при температуре 37°C, на анализаторе Photometr 5010. Расчёт проводили по калибровочной кривой. Определение белковых фракций сыворотки крови основан на осаждении белковых фракций растворами фосфатного буфера различной концентрации. Исследование проводилось фотометрическим методом, при температуре 25°C, на анализаторе Photometr 5010, реактивами фирмы "GIO-DPG" (Швейцария). Для определения содержания билирубина использовался метод Эндрэшика, который даёт возможность определять как общее содержание билирубина, так и его фракций. Определение концентрации фибриногена осуществлялось по методу Рутберг. Определение протромбина осуществлялось по методу Квик. Данное исследование осуществлялось реактивом HemoStat Тромбопластин - SI HUMAN (Германия).

Инструментальные исследования детей включали ультразвуковое и доплерографическое исследование печени. Исследование проводилось с помощью диагностического аппарата "ALOKA" SSD - 1400 (Япония). Использовались микроконвексные датчики с частотой 5 МГц с доплеровской приставкой (чёрно-белый доплер). Для акустического контакта использовали специальный гель на водной основе



"Aguasonic" (США).

В качестве группы сравнения была использована группа на условно-здоровых новорожденных.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Приступая к обсуждению наших результатов хотелось бы обратить внимание на динамику исследуемых показателей, полученных нами в период проведения первичных исследований. Это позволило бы нам яснее понять, как изменялись наши показатели в процессе работы.

В начале нами было обследовано 141 новорожденный основной группы с признаками перинатального гипоксического и травматического поражения ЦНС различной степени тяжести. Среди исследуемых нами новорожденных были дети с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести, а также с внутричерепными кровоизлияниями. Среди осложнений данного периода наиболее часто отмечались синдром общего угнетения функций ЦНС, нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный, гипертензионный синдром, вегето-висцеральные нарушения, отёк мозга и родовая травма. Кроме этого, у обследуемых новорожденных отмечались и сопутствующие заболевания, а именно: конъюгационная желтуха, ЗВУР, бронхопневмония, геморрагический синдром и т.д. Из данного обследования были исключены недоношенные дети, а также дети с резус- и групповой несовместимостью крови между матерью и ребёнком, наличием в анамнезе матери и новорожденного внутриутробных инфекций, септического процесса, гепатита, различные аномалии развития гепато-билиарной системы, а также заболевания, которые могли бы обусловить определённые сдвиги в функциональной системе печени. Все исследования проводились в динамике заболевания, до и после проводимой комплексной терапии.

Большое внимание уделялось особенностям материнского анамнеза. Большинство детей родились от женщин с отягощённым соматическим и акушеро-гинекологическим анамнезом.

Результаты клинических наблюдений и исследований новорожденных показали, что как клиническая картина заболевания, так и динамика исследуемых показателей имела свои особенности в зависимости от степени тяжести гипоксического поражения ЦНС, и отличалась от таковых у детей контрольной группы.

У детей с лёгкой степенью, даже при умеренно выраженном синдроме гипоксического поражения ЦНС отмечались изменения в биохимических показателях печени, проявляющиеся в первую очередь, статистически подтверждённым понижением общего белка, альбумина, а также статистически подтверждённой выраженной гиперферментемией, увеличением уровня аминотрансфераз, билирубина и показателей свёртывающей системы крови. Выраженность печёчно-клеточной недостаточности у новорожденных со средне-тяжёлой и тяжёлой степенью тяжести поражения ЦНС отразилась на показателях белкового спектра, когда наблюда-

лась более выраженная гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперферментемия, гипербилирубинемия, а также статистически подтверждённое увеличение уровня аминотрансфераз, фибриногена и протромбина.

Несмотря на положительную динамику в процессе интенсивного лечения, в период клинического выздоровления показатели белкового обмена не восстанавливались до нормы и сохраняли статистические отличия от группы сравнения. Дальнейшие наблюдения показали, что под влиянием проводимой терапии, наряду с угасанием клинических проявлений, улучшением общего состояния детей, отмечалась незначительная положительная динамика, когда в период выздоровления сохранялись статистически подтверждённые отличия с высокой степенью достоверности.

На основании полученных данных можно предположить, что при всех формах гипоксии, а особенно при средне-тяжёлых и тяжёлых формах гипоксических поражений ЦНС на фоне циркуляторной гипоксии создаются неблагоприятные условия для жизнедеятельности печёночных клеток, характеризующихся повышенной чувствительностью к недостатку кислорода, следствием чего являются нарушения энергетического метаболизма в гепатоцитах, повышением клеточной проницаемости мембран с изменением активности ферментных систем печени. Снижение активного кровообращения в печени при гипоксии приводят к декомпенсации кровообращения и к развитию печёночной недостаточности.

Анализируя данные катанеза, мы пришли к выводу, что за истекший период времени результаты наших исследований в значительной степени изменились. Данные катанестического исследования представлены в рисунке.

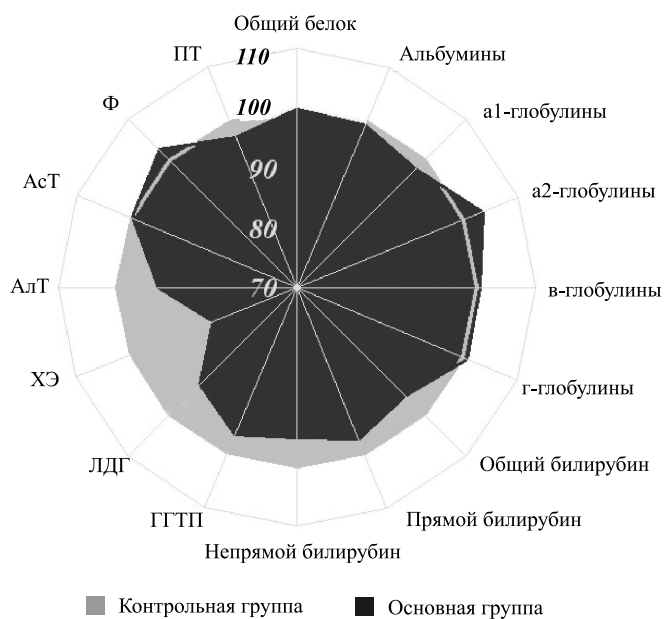


Рис. Данные катанестического исследования у исследуемой группы детей

В динамике показателей белкового спектра крови наблюдалось увеличение общего белка до 48,3 г/л ( $p>0,05$ ), против 48,2 г/л в контрольной группе. Уровень альбуминов также значительно вырос и составил 31,9 г/л ( $p>0,05$ ), против 31,7 г/л ( $p>0,05$ ) в контрольной группе.

Показатели глобулинов в данной группе распределялись следующим образом: уровень  $\alpha_1$ -глобулинов составил 2,77 ( $p>0,05$ ), против 2,72 в контрольной группе, а уровень  $\alpha_2$ -глобулинов равнялся 1,98 ( $p>0,05$ ), против 2,05 в контрольной группе. Значение  $\beta$ -глобулинов составило 5,26 ( $p>0,05$ ), при 5,29 в контрольной группе. Уровень  $\gamma$ -глобулинов в изучаемой группе равнялся 6,40 ( $p>0,05$ ), против 6,46 в контрольной группе. Как видно из полученных данных, в результате лечения и дальнейшей профилактики в печени происходило постепенное восстановление указанных показателей.

При исследовании ферментативного спектра печени уровень  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы достигал 54,2 ед/л ( $p>0,05$ ), против 52,4 ед/л в контрольной группе. Показатели лактатдегидрогеназы составляли 556,7 ед/л ( $p>0,05$ ), что несколько превышало уровень в контрольной группе, составляющий 518,2 ед/л, но и в данном случае статистического отличия не наблюдалось. Уровень холинэстеразы у детей из группы катамнеза также несколько был увеличен по сравнению с детьми из контрольной группы и составлял 2536,2 ед/л ( $p>0,05$ ), против 2160,5 ед/л. В данном случае следует учитывать положительную динамику возникающую в процессе лечения и профилактики.

Дальнейшие наблюдения дали нам возможность наблюдать положительную динамику и в показателях уровня аминотрансфераз, составляющих для АЛТ 41,6 ед/л ( $p>0,05$ ) и для АСТ 41,5 ед/л ( $p>0,05$ ), против 38,7 ед/л и 41,6 ед/л в контрольной группе соответственно. Как и в предыдущих случаях, здесь не наблюдалось статистического отличия от контрольной группы.

Показатели свёртывающей системы у детей из группы катамнеза составили: фибриноген - 1,53 г/л ( $p>0,05$ ), протромбин - 58,03% ( $p>0,05$ ), при показателях 1,57 г/л и 56,3% в контрольной группе соответственно. Здесь хотелось бы отметить, что состояние свёртывающей системы у новорожденного, во многом зависит от условий внутриутробного развития и течения родов (Р - достоверность отличия по отношению к показателям контрольной группы).

Данные по этому вопросу в литературе противоречивы. Так, по данным некоторых авторов, асфиксия в родах приводит к активации свёртывающей системы крови. Другая группа авторов сообщает о склонности крови к гипокоагуляции. Противоречивы в литературе данные об изменениях гомеостаза у новорожденных при хронической гипоксии. Видимо противоречивость объясняется использованием авторами разных методик. Следует отметить, что большинство детей

перенесли острую асфиксию в родах. Изменения также наблюдались и в показателях, характеризующих состояние глюкуронилтрансферазной функции печени, а именно: уровень общего билирубина составил 36,7 мкмоль/л ( $p>0,05$ ), при 35,1 мкмоль/л в контрольной. При этом показатель прямого билирубина был 9,62 ( $p>0,05$ ) мкмоль/л, а непрямого - 27,08 ( $p>0,05$ ) мкмоль/л, против 9,4 и 25,7 мкмоль/л в контрольной, соответственно.

Контур печёночных долей в группе обследованных новорожденных оставался ровным, чётким, что соответствует нормативным показателям. Состояние структуры печёночной ткани у детей выявил её однородность, что также является нормой.

На основании полученных данных можно предположить, что под влиянием проводимых профилактических мероприятий, наряду с улучшением общего состояния, в изучаемой группе детей отмечалась положительная динамика, что проявлялось в улучшении функционального состояния печени, уменьшении количества применяемых лекарственных препаратов, а также более быстром восстановлении и прибавке массы тела.

Согласно нашим исследованиям, лечебное действие силибона заключалось в более быстром улучшении клинико-лабораторных показателей, что подтверждено результатами биохимических исследований. При этом нормализация функциональной активности печени обусловлена улучшением таких показателей, как общий белок и его фракции, общий билирубин и его фракции, показатели свёртывающей системы.

Кроме того, силибон является безопасным, хорошо переносимым, высокоэффективным препаратом, обладающим как лечебным, так и профилактическим действием и практически не дающим побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абелашвили Д.И., Нижарадзе Г.И. Функциональное состояние печени при гипоксическом поражении центральной нервной системы у новорожденных детей. - Сообщение АН Грузинской ССР, 1988, т.129, N.2, с.417-420; 2. Барашев Ю.И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни. - Российский вестник перинатологии и педиатрии, 1999, N.1, с.7-13; 3. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. М.: Триада-Х, 1997, 188 с.; 4. Губергриц Н.Б., Клочкова А.Е. Гепатопривный синдром: диагностика и лечение. - Новости медицины и фармации, 2004, N.16 (156), с.55-60; 5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. Гепатопротекторы в лечении хронических заболеваний печени различной этиологии. - Русский медицинский журнал, 2003, N.12, с.55-59; 6. Сокольская Т.А. Создание лекарственных средств из плодов расторопши пятнистой (получение, стандартизация и контроль качества). - Фармация, 2002, N.1, с.32; 7. Урывчиков Г.А. Перинатальная гепатология (физиологическая адаптация). Ярославль, 1984, 24 с.; 8. Шупелькова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени. - Русский медицинский журнал, 2004, т.12, N.5, с.12-16; 9. Kaplowitz L. Mechanizm of liver cell injury. - Journal Hepatology, 2000, v.32(1), p.39-47.

**SUMMARY**

**Analysis of catamnestic observation of liver's functional condition at children with central nervous system's hypoxical injuries**  
**N.Keberlinskaya**

*The study was dedicated to clinical-biochemical peculiarity functional condition of liver of carried to children going through perinatal hypoxical injuries of central nervous system and was analyzed effectiveness*

*off application hepatoprotector "Silibon", extracted from fruit of Silybinum marianum.*

*The result, received by us, a katamnesis have shown, during therapy period hepato-gall pathology and stomach-intestine day with the purpose of improvement of condition of children's is considered expedient application of Silibon as therapy and profilactic remedy.*

Поступила 07.04.2008

## Опыт применения фенотропила у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга

**Н.В.Селянина, А.А.Шутов**

Пермская государственная медицинская академия, г.Пермь, РФ

Цереброваскулярная патология занимает второе место в ряду главных причин смертности в мире (после ишемической болезни сердца) и является ведущей причиной инвалидизации населения в экономически развитых странах, что определяет ее как одну из важнейших медицинских и социальных проблем [13].

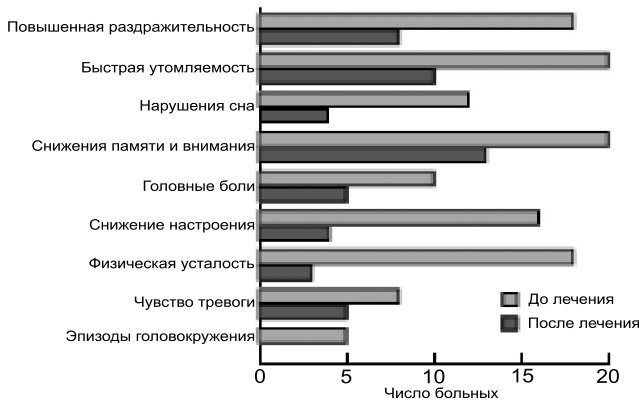
В соответствии с отечественной классификацией сосудистых заболеваний головного и спинного мозга [12], наиболее ранней формой хронических нарушений мозгового кровообращения являются начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ). Считается, что НПНКМ обычно возникают, если приток крови к мозгу составляет менее 45-30 мл/100 г/мин; при более выраженном и стойком снижении поступления крови в мозг (35-20 мл/100 г/мин) развивается дисциркуляторная энцефалопатия [8]. В качестве критериев НПНКМ принимают наличие двух или более из нижеперечисленных симптомов, которые повторяются как минимум один раз в неделю в течение как минимум 3 мес: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, снижение работоспособности, повышенная раздражительность, нарушение сна. Среди других проявлений могут отмечаться чувство тяжести в голове, ощущение неустойчивости при ходьбе и др. НПНКМ нередко возникают после эмоционального и физического перенапряжения, употребления алкоголя, под влиянием неблагоприятных метеорологических факторов. В неврологическом статусе могут быть выявлены признаки вегетативно-сосудистой и эмоциональной лабильности, недостаточность конвергенции, умеренно выраженные симптомы орального автоматизма. При нейропсихологическом обследовании больного обычно выявляют замедленность мышления, особенно в процессе решения интеллектуальных задач, без качественных изменений высших психических функций [8]. Клинико-

эпидемиологические исследования свидетельствуют о существенной распространенности НПНКМ, при этом в подавляющем большинстве они встречаются у наиболее трудоспособной части населения [6]. Нарастающие проявления НПНКМ ведут к развитию следующей стадии сосудисто-мозговой недостаточности - дисциркуляторной энцефалопатии, поэтому очень важно своевременно выявлять таких пациентов и проводить адекватную коррекцию мозгового кровообращения.

В последние годы для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний, особенно на начальных стадиях, широко применяются ноотропные препараты. Одним из таких препаратов является оригинальный отечественный препарат фенотропил, сочетающий в себе ноотропное, анти-астеническое и анксиолитическое действие.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности Фенотропила при курсовом лечении больных с НПНКМ. Выбор именно данной формы обусловлен: 1) необходимостью привлечь внимание практических неврологов к больным с наиболее ранними проявлениями сосудистой патологии мозга; 2) желанием получить точную оценку непосредственного действия фенотропила на симптомы хронической недостаточности мозгового кровообращения (монотерапия данным препаратом), поскольку при НПНКМ проведение комплексной сосудисто-метаболической терапии не является облигатным.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Под нашим наблюдением находилось 20 больных с НПНКМ - 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 40 до 50 лет (средний возраст составил 46 лет); основным сосудистым заболеванием во всех случаях явилась нейроциркуляторная дистония. Все больные получали монотерапию фенотропилом в дозе 100 мг (1 таблетка) в сутки, прием препарата производился в утренние часы в течение 30 дней.*



**Рис. 1. Динамика основных жалоб больных с НПКМ на фоне лечения фенотропилом**

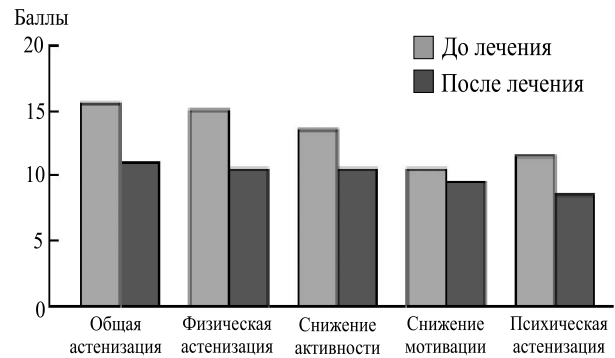
До назначения препарата и после проведения курсового лечения всем больным проводился комплекс обследований, который включал: 1) стандартное клиничко-неврологическое обследование с подробным анализом жалоб и клинических проявлений; 2) определение уровня астенических расстройств по субъективной шкале оценки астении (MFI-20); 3) изучение оперативной памяти с применением теста "отыскания чисел" [10]; 4) самооценку депрессии по шкале Цунга [14] в модификации Т.И.Балашиовой; 5) тест Спилберга для определения уровня реактивной и личностной тревожности [7]; 6) оценку качества жизни с помощью визуально-аналоговой шкалы [5]; 7) определение вегетативной дистонии по схеме и вопроснику, разработанным во Всероссийском центре вегетативной патологии [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартной программы "Statistica-6"; полученные результаты сравнивались с нормативными значениями исследуемых параметров, в качестве которых использовались соответствующие опубликованные данные [4, 5, 7, 10, 14].

До лечения все пациенты предъявляли жалобы, характерные для астении. У всех больных наблюдались быстрая утомляемость, снижение памяти и внимания (рис. 1). Из других симптомов чаще всего отмечались: повышенная раздражительность и физическая усталость ( $n = 18$ ), снижение настроения ( $n = 16$ ), диссомнические нарушения ( $n = 12$ ). Реже пациенты предъявляли жалобы на головные боли ( $n = 10$ ), чувство тревоги ( $n = 9$ ), эпизоды головокружения ( $n = 7$ ). Указанные жалобы появлялись после нагрузок (в основном эмоциональных или умственных), к концу рабочей недели, купировались или облегчались отдыхом. Длительность вышеописанных симптомов составила от 3 до 11 мес (в среднем  $5,8 \pm 1,3$  мес). Очаговой неврологической симптоматики у обследованных больных выявлено не было.

При оценке уровня астенических расстройств по шкале MFI-20 у больных наблюдался повышенный уровень общей ( $15,4 \pm 5,1$  балла) и физической ( $15,2 \pm 4,8$  балла) астенизации, а также снижение активности ( $13,4 \pm 2,2$  балла - рис. 2). Показатели уровня мотивации и психической астении были в пределах нормы:  $10,9 \pm 1,3$  и  $11,3 \pm 3,5$  балла соответственно. Результаты теста Спилберга показали, что у обследованных пациентов наблюдался высокий уровень реактивной и личностной тревожности, который составил  $46,8 \pm 9,1$  и  $51,5 \pm 7,1$  балла соответственно (рис. 3). По данным опросника Цунга, балльные показатели варьировали от 29 до 50 баллов (в среднем  $42,0 \pm 8,5$  балла), что характеризуется как состояние без депрессии.

Оценка вегетативного статуса по оригинальному оп-



**Рис. 2. Динамика астенических нарушений на фоне лечения фенотропилом по шкале MFI-20 ( $p < 0,01$ )**

роснику выявила признаки вегетативной дистонии у 18 человек (у всех женщин и у 8 мужчин). Балльная оценка вегетативного статуса по вопроснику (субъективная оценка состояния) составила  $33,1 \pm 10,4$  балла (в норме до 15 баллов), а по схеме (объективизированный вегетативный статус) -  $40,6 \pm 17,2$  балла (в норме до 25 баллов) (рис. 4).

У всех обследованных оперативная память (по данным таблиц Шульте) находилась в пределах возрастной нормы: в среднем по группе она составила  $32,1 \pm 3,3$  с (в норме от 18,3 до 43,7 с).

Уровень качества жизни был оценен больными от 54 до 86%, составив в среднем  $62,1 \pm 14,0\%$  (при градации от 0 до 100%, т.е. от самого низкого до максимально высокого уровня качества жизни).

Таким образом, у обследованных больных с НПКМ определялись повышенный уровень астенизации (в основном общей и физической), высокий уровень личностной и реактивной тревожности, а также наличие вегетативной дисфункции. Следует отметить, что степень выраженности вегетативных проявлений прямо коррелировала с уровнем тревожности (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,7$ ), общей и физической астенизацией ( $r = 0,65$  и  $r = 0,68$  соответственно), а также уровнем оперативной памяти ( $r = 0,74$ ). Учитывая вышесказанное, можно говорить о наличии у обследованных больных психовегетативного синдрома.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** После курсового лечения фенотропилом у пациентов уменьшились жалобы астенического плана (рис. 1). Значительно снизились утомляемость, физическая усталость, улучшилось настроение, в меньшей степени снизились чувство тревоги и раздражительность, уменьшилась выраженность головной боли. Жалоб на головокружение после курса лечения фенотропилом не предъявлял ни один пациент.

Помимо этого, 18 пациентов отметили чувство "просветления в голове", 16 - "прилив сил", 13 - ощущение бодрости, 6 пациентов зафиксировали снижение веса (от 2 до 5 кг), 5 - улучшение цветоощущения.

Результаты тестирования после лечения выглядят следующим образом. Показатели астении достоверно ( $p < 0,01$ ) снизились до уровня нормы, составив в среднем по группе: для общей астении -  $11,0 \pm 3,8$  балла; для физической астении -  $10,5 \pm 3,1$  балла; показатель снижения активности также стал достоверно ниже -  $10,6 \pm 1,7$  балла (рис. 2).

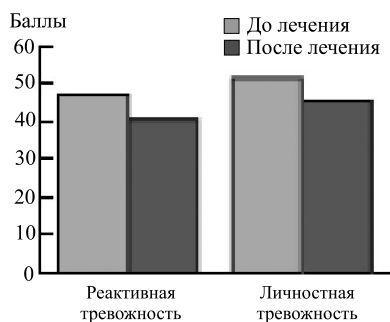


Рис. 3. Средний уровень тревожности у больных с НПНКМ на фоне лечения фенотропилом (тест Спилберга)

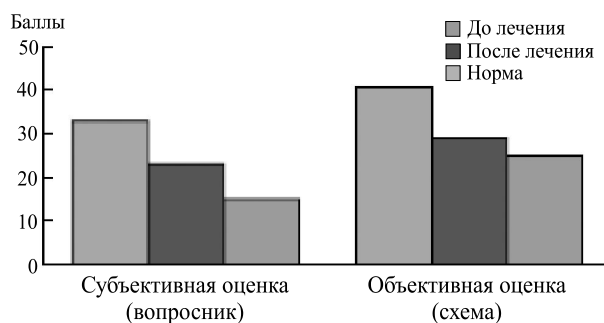


Рис. 4. Динамика вегетативных нарушений у больных с НПНКМ на фоне лечения фенотропилом (p < 0,01)

Уровень реактивной тревожности недостоверно уменьшился и составил после лечения  $40,6 \pm 7,7$  балла по группе в среднем; уровень личностной тревожности остался высоким, но его показатели на фоне лечения уменьшились до  $45,7 \pm 7,3$  балла (рис. 3).

Несмотря на то что на фоне проведенной терапии не все больные субъективно отметили улучшение памяти, результаты тестирования по таблицам Шульте показали достоверное (p < 0,01) уменьшение времени отыскивания чисел (с  $32,1 \pm 3,3$  до  $24,3 \pm 2,8$  с) после курсового лечения фенотропилом. Аналогичная картина отмечалась при анализе депрессивного фона (по данным опросника Цунга): до и после лечения у больных отмечалось состояние "без депрессии", но общее количество баллов после приема фенотропила оказалось существенно более низким ( $34,1 \pm 6,1$  vs.  $42,0 \pm 8,5$  балла).

Анализ вегетативного статуса больных показал, что после лечения достоверно (p < 0,05) уменьшились показатели субъективной оценки вегетативных нарушений по данным вопросника (с  $33,1 \pm 10,4$  до  $23,1 \pm 1,3$  балла), а также показатели объективной оценки по данной схеме (с  $40,6 \pm 17,2$  до  $28,8 \pm 5,2$  балла) (рис. 4).

У всех обследованных больных после проведенного курса лечения отмечено достоверное (p < 0,05) улучшение качества жизни до  $74,4 \pm 15,0\%$  (по данным визуально-аналоговой шкалы).

При оценке переносимости фенотропила было зарегистрировано, что только две пациентки в процессе проводимого лечения отмечали побочные эффекты в виде диссомнических расстройств, возбуждения, внутреннего беспокойства. Все указанные явления исчезли на 3-5-е сутки после появления без необходимости отмены или снижения дозы фенотропила.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Наличие психовегетативного синдрома у больных с НПНКМ является показанием к назначению фенотропила с целью лечения и профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания.

2. У больных с НПНКМ фенотропил вызывает улучшение настроения, увеличение физической и пси-

хической активности, повышает работоспособность, нормализует сон.

3. Объективное психовегетативное тестирование подтверждает положительное влияние фенотропила на показатели астенизации, памяти, тревожности, вегетативных проявлений.

4. На фоне приема фенотропила улучшается качество жизни пациентов с НПНКМ.

Таким образом, комплексное действие фенотропила на вегетативную дисфункцию, астенический синдром, снижение памяти, тревожность и пониженный фон настроения в сочетании с хорошей переносимостью препарата позволяет рекомендовать фенотропил к широкому клиническому применению у больных с НПНКМ.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аведисова А.С. - Рус. мед. журн., 2004, N.22, с.1290; 2. Ахапкина В.И. и др. Атмосфера. - Нервные болезни, 2004, N.3, с.28; 3. Ахапкина В.И. - Фарматека, 2004, N.14, с.121; 4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М., 2000; 5. Вейн А.М. и др. Лечение нервных болезней, 2003, N.2, с.30; 6. Гусев Е.И. и др. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1983, т.83, с.3; 7. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология, М., 1998; 8. Никифоров А.С. и др. Клиническая неврология, т.П. М., 2002; 9. Панков Д.Д. - Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1996, N.6, с.12; 10. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике: Практическое руководство. М., 1970; 11. Трошин В.Д. Сосудистые заболевания нервной системы. Ранняя диагностика, лечение, профилактика: Руководство для врачей. Н. Новгород, 1992; 12. Шмидт Е.В., Максудов Г.А. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1971, N.1, с.3; 13. Atlas: Country Resources for Neurological Disorders. Geneva, 2004; 14. Hedlund J.L., Vieweg B.W. - J. Oper. Psychiatry, 1979, N.10, p.51.

**SUMMARY**

**Experience of using phenotropil at patients with primary brain discirculation disorders**  
*N.Selyanina, A.Shutov*

*In the presented article the authors shown the results of study dedicated to positive multi-action effects of Phenotropil to primary brain discirculation disorders.*

Поступила 09.04.2008

# Эхографические признаки церебральных повреждений у новорожденных с внутриутробной герпес-вирусной инфекцией

С.Э.Ализаде, А.К.Мамедбейли  
НИИ педиатрии им. К.Я. Фараджевой, г.Баку

По данным ВОЗ, почти треть населения Земли поражена герпетической инфекцией, и у 50% из них ежегодно наблюдаются рецидивы заболевания, так как при данном заболевании нет полного завершённого цикла иммунной реакции [7]. Прогнозируется увеличение числа больных в мире вследствие роста иммунодефицитов, конституциональной и генотипичной предрасположенности к герпес-вирусной инфекции. Герпетическая инфекция рассматривается как одна из ведущих причин мертворождаемости, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, заболеваемости новорожденных и младенческой смертности. Новорожденный может заразиться герпетической инфекцией внутриутробно, во время родов или постнатально, но в 75-80% случаев инфицирование происходит во время родов, вследствие чего развиваются тяжелые неонатальные и постнатальные заболевания новорожденных. У новорожденных с герпесвирусной инфекцией существует высокая летальность (до 90% у больных с генерализованной инфекцией при отсутствии химиотерапии) и тяжелые психоневрологические повреждения [1, 2, 3, 5, 6].

Согласно исследованиям В.И.Кулакова, Ю.И.Барашнева (2006), герпес-вирусы вызывают до 30% спонтанных аборт на ранних сроках беременности, свыше 50% поздних выкидышей и занимают второе место по тератогенности после вируса краснухи. Внутриутробная герпес-вирусная инфекция - социально-обусловленная, неуправляемая причина перинатальной смертности и ранней психоневрологической инвалидности: ДЦП, эпилепсия, гемипарез, сле-

пота и др. Вирус простого герпеса, при заражении плода на ранних сроках, приводит к ранней его гибели, выкидышам, развитию гидроцефалии и др.

Внутриутробная герпес-вирусная инфекция - это осложнения генитального герпеса (ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2-го типа) у беременной женщины. Среди инфицированных новорожденных, родившихся у матерей с первичной формой генитального герпеса (ВПГ-2), риск смерти или развития серьезных неврологических последствий оценивается до 50%.

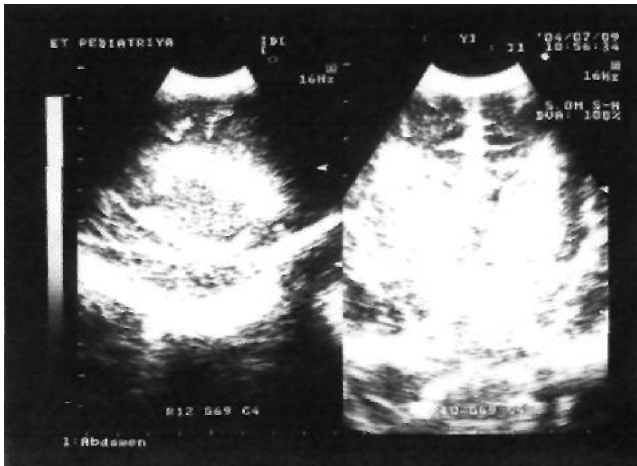
Поражения нервной системы при герпетической инфекции обычно проявляются синдромами, свойственными перинатальным повреждениям мозга: угнетения, возбуждения, судорожным синдромом, комой. Опасность сочетанной патологии заключается в том, что у детей, не имеющих клинических проявлений инфекции при рождении, в последующем проявляются значительная задержка умственного развития, хронически рецидивирующая внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, дефекты слуха, зрения, детский церебральный паралич, атаксия, трудности в обучении, расстройства ЦНС [3, 4, 8, 9, 10].

В связи с актуальностью проблемы представляется важным дальнейшее изучение и уточнение особенностей клинических вариантов и выявление эхографических особенностей поражения головного мозга у новорожденных с герпес-вирусной инфекцией.

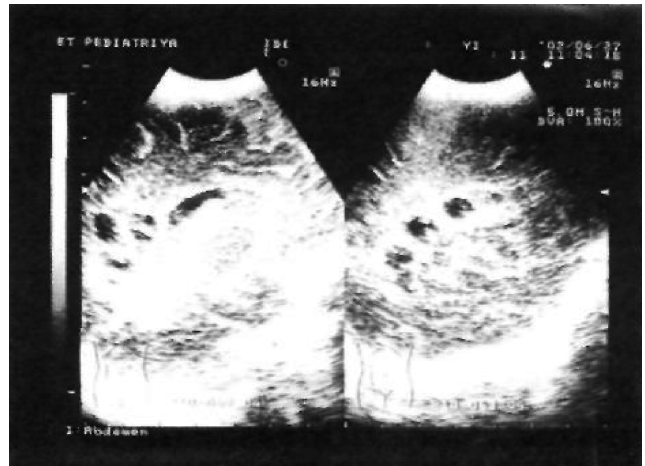
**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Объектом исследования явились 37 новорожденных в возрасте от 0 до 30 дней, гестационный возраст колебался от 37 до 40 недель. Масса при рождении составляла от 2200 до 3750 г., в среднем 3195±264.*

**Таблица. Изменения головного мозга, выявленные при эхоэнцефалографии у новорожденных с герпесвирусной инфекцией**

Изменения, выявленные при УЗИ	Абс. (n=35)	%
- Отек и набухание головного мозга (повышение эхогенности мозговой ткани в целом, размытость контуров подкорковых ганглиев, нечеткость борозд и щелей).	22	59,5%
- Повышение эхогенности в перивентрикулярной областях	14	37,8%
- Перивентрикулярные кисты	9	27%
- Некрозы базальных ганглиев и таламусов	1	2,7%
- Пороки развития мозга (порэнцефалия, микроцефалия).	1	2,7%
- Вентрикуломегалия	7	18,9%
- Кисты сосудистых сплетений	5	13,5%
- Сочетанные изменения	17	45,9%



**Рис. 1. Повышение эхогенности в перивентрикулярных областях и области базальных ядер**



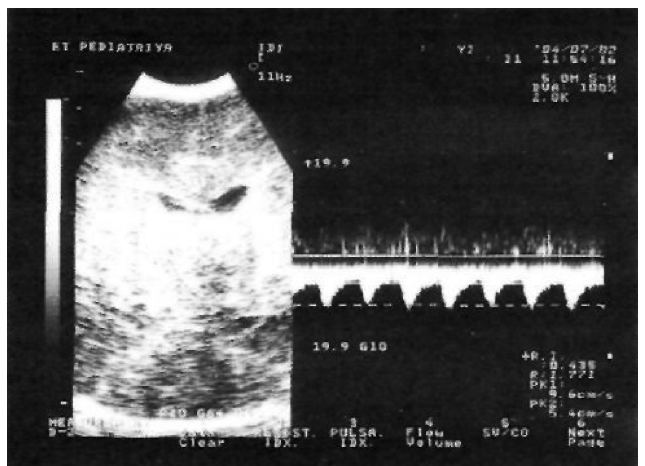
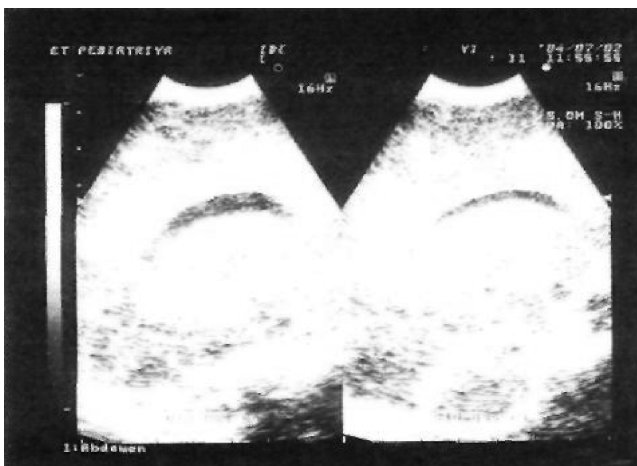
**Рис. 2. Кисты в перивентрикулярной области**

Диагностика поражений мозга у новорожденных осуществлялась на основании комплексного обследования, которое включало: анамнестические данные (акушерско-гинекологический анамнез), эхоэнцефалографию мозга в динамике инфекционного процесса, выявление противовирусных иммуноглобулинов IgG и IgM в сыворотке крови методом ИФА и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). С целью диагностики структурных изменений мозга и других внутренних органов использовали метод ультразвукового исследования, а для оценки мозгового кровотока метод транскраниальной доплерографии. Определялся кровоток по передней мозговой артерии. Проведение доплерографии давало возможность определить индекс резистентности мозговых сосудов ( $V_{\text{max}}/V_{\text{min}}/V_{\text{max}}$ ), позволяющий судить о состоянии тонуса сосудов, наличии спазма или пареза, что характеризовало кровоток в органе. Исследование проводилось на аппарате "Алока SSD-1400" с микроконвексным датчиком 5 МГц.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Изменения на эхоэнцефалограмме выявлены у 35 из 50 новорожденных с внутриутробной герпес-вирусной инфекцией. При оценке анамнестических данных у матерей ново-

рожденных с герпесвирусной инфекцией были получены следующие данные: возраст матерей составил от 18 до 30 лет у 21 (56,7%), 16 (43,2%) матерей были старше 30 лет. Соматический анамнез был отягощен частыми ОРВИ и заболеваниями верхних дыхательных путей у 16 (45%), заболеваниями сердечно-дыхательной системы у 3 (8,1%), заболеваниями почек у 5 (13,5%). Гинекологические заболевания были обнаружены у 22 (59,4%) женщин. При оценке акушерского анамнеза были отмечены искусственные аборты - у 11 (29,7%), самопроизвольные выкидыши - у 6 (6,2%), неразвивающаяся беременность, бесплодие - у 4 (10,8%) женщин.

В клинической картине заболевания с первых часов и дней жизни доминировали изменения уровня церебральной активности, преимущественно угнетения. У большинства детей отмечались судороги: фокальные - у 5 и генерализованные - у 12 новорожденных, которые сохранялись длительно, угнетение, арефлек-



**Рис. 3. Повышение эхогенности паренхимы (отек мозга), особенно в перивентрикулярных областях (ПВЛ), умеренное расширение боковых желудочков с наличием крови в полости желудочков (кровоизлияние II степени). Нарушение мозгового кровообращения**

сия - у 18, возбуждение - у 7, коматозное состояние - у 5, и у 7 больных отмечалась глазная симптоматика в виде горизонтального нистагма и сходящегося или расходящегося косоглазия. Гипертермия наблюдалась у 11 больных, герпетические высыпания отмечены у 1 больного.

При проведении нейросонографии среди обследованных новорожденных гемодинамические изменения геморрагического характера (ПВК I-III степени) встречаются у 15 новорожденных, гемодинамические изменения ишемического характера - у 10, гемодинамические изменения смешанного характера - у 12 новорожденных. Больным с церебральной патологией герпесвирусной патологии проводили доплерографическое исследование мозгового кровотока в передней мозговой артерии с помощью транскраниального доплера. Изменение тонуса передней мозговой артерии представлено его повышением у 5 (ИР 0,818±0,02) и понижением у 17 (ИР 0,476±0,01) новорожденных.

Как видно из таблицы, изменения на эхоэнцефалограмме выявлены у 35 новорожденных с внутриутробной герпес-вирусной инфекцией с поражением мозга. Согласно нашим данным, у 2/3 новорожденных с герпес-вирусной инфекцией, эхоэнцефалографические изменения свидетельствуют об остром характере патологического процесса (отек-набухание, участки некроза, возникающие в процессе динамического наблюдения). У семи новорожденных детей, при эхоэнцефалографии в динамике отмечено возникновение двусторонней перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) в теменных и лобных долях. У 7 детей на I неделе жизни эхоэнцефалограмма свидетельствовала о наличии отека головного мозга (повышение эхогенности мозговой ткани в целом, размытость контуров подкорковых ганглиев и таламусов, нечеткость борозд и щелей). У 1/2 новорожденных выявлены различные виды внутричерепной патологии, на развитие которой требуется определенное время: у 7 - вентрикуломегалия, у 14 - кисты различной локализации и у 1 - пороки развития мозга (порэнцефалия, микроцефалия).

У большинства новорожденных с герпес-вирусной инфекцией, помимо изменений на эхоэнцефалограмме, выявлены также нарушения со стороны других внутренних органов. У 81% больных этой группы, наряду с тяжелыми поражениями мозга, отмечены изменения висцеральных органов. Поражение органов дыхания наблюдалось у 15 (42,8%) новорожденных и проявлялось дыхательной недостаточностью, чаще при отсутствии или скудности катаральных явлений в легких. Гепатоспленомегалия отмечается у 64% больных, спленомегалия - у 17%, затяжная желтуха - у 27%, фетальный гепатит - у 1 новорожденного.

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что эхографическая картина поражения головного мозга при внутриутробной герпес-вирусной инфекции отличается наибольшим разнообразием, что зависит от различных сроков заражения. Наиболее частым видом

внутричерепной патологии у детей явилось наличие отека и набухания головного мозга, а также обнаружение участков некроза, кистозных полостей, локализующихся в лобных, теменных долях и изменения желудочковой системы головного мозга. До недавнего времени тяжелые перинатальные повреждения мозга у новорожденных связывали с явлениями, обусловленными процессом родов (травмой), гипоксией. Результаты наших исследований показали, что тяжелые поражения мозга с неблагоприятными исходами (ДЦП, парезы, эпилепсия) могут быть обусловлены герпес-вирусной инфекцией. Однако, для окончательной дифференциации и установления этиологии следует проводить иммуноферментный анализ с целью выявления в биологических средах вирус-специфического антигена и противогерпетических антител, и ПЦР для обнаружения ДНК вируса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001, 640 с.;
2. Горбунов Е.Ф. Внутриутробные инфекции, их значение в перинатальной патологии, возможности диагностики и профилактики. - Вестник Новгородского государственного университета, 2006, N.35, с.42-44;
3. Долгих Т.И., Гашина Е.Н. Клинико-лабораторные аспекты инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2-го типа, у детей первого года жизни. - Педиатрия, 2003, N.3, с.14-18;
4. Ким Е.И. Состояние здоровья детей раннего возраста из группы риска развития внутриутробных инфекций. Автореф. дисс.... канд. мед. наук, Хабаровск, 2007, 27 с.;
5. Новорожденные высокого риска. Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006, 528 с.;
6. Неонатология - национальное руководство. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 848 с.;
7. Озерова О.Е., Кудашов Н.И., Орловская И.В., Пенькова Ж.П. Ультразвуковые особенности структурных изменений головного мозга новорожденных с внутриутробной герпес-цитомегаловирусной инфекцией. - SonoAce-International, 2000, N.6;
8. Попова О.В. Особенности клинического течения и лечения церебральных нарушений у детей с персистирующими вирусными инфекциями. Автореф. дисс....канд. мед. наук, Бишкек, 2006, 22 с.;
9. Remington J.R., Klein J.O., Wilson CB., et al. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant., 2006, 6th ed.;
10. Hall CB., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) - J. Pediatr., 2004, v.145 (4), p.472-477.

#### SUMMARY

#### ***Echographical signs of cerebral pathology at newborns with intranatal herpes-virus infection*** ***S.Alizade, A.Mamedbeylie***

*The organized clinical-laboratory inspection of 50 newborns with intrauterine a herpes-virus infection. 50 newborns surveyed by means of ultrasonic diagnostics at 35 changes on echoencephalogram are revealed. An echoencephalogram changes testify to sharp character of pathological process (a hypostasis, swelling, sites of necrosis) at 2/3 newborns about a herpes-virus infection. At and Vi newborns are revealed various kinds of an intracranial pathology, on which development certain time is required (ventrikulomegaliya, cysts, defects of a brain) At 81% of newborns alongside with defeat of a brain, are noted changes visceral organs (lungs, liver, spleen).*

Поступила 12.04.2008



# Сравнительное изучение гемодинамики при эпидуральной и спинальной анестезии во время трансуретральных вмешательств у геронтологических больных

Р.И.Насирова

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

В настоящее время эпидуральная анестезия (ЭА) и спинальная анестезия (СА) широко применяются как при открытых, так и эндоскопических хирургических вмешательствах, в том числе и при проведении трансуретральных (ТУ) вмешательств [1, 8, 20]. Известно, что значительная часть ТУ операций осуществляется у лиц пожилого и старческого возраста. В то же время, применение ЭА и СА у геронтологических больных имеет ряд особенностей, обусловленных, в первую очередь, влиянием факторов анестезии на состояние кровообращения [9, 10, 17, 18]. Учитывая вышесказанное, целью настоящей работы явилось сравнительное изучение влияния ЭА и СА на показатели гемодинамики при проведении ТУ вмешательств у больных пожилого и старческого возраста.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Изучены изменения параметров гемодинамики на этапах анестезии и операции у 49 пациентов в возрасте от 67 до 86 лет. Среди обследованных больных было 44 мужчин (89,8%) и 5 женщины (10,2%). Больным проводились различные ТУ вмешательства, характеристика которых приведена в таблице 1. При проведении ТУ вмешательств использовалась техника трансуретральной резекции (ТУР), трансуретральной вапоризации (ТУВ) и трансуретральной литотрипсии. ТУ вмешательства осуществлялись с помощью аппаратов фирмы "Siemens".

Как указано в таблице 1, обследованные нами больные, в зависимости от использованного при вмешательствах метода анестезии, были выделены в 2 группы. У больных 1-

й группы (27 человек) использовалась ЭА. Пункция эпидурального пространства производилась с помощью техники "потери сопротивления" в области L2-L5 с помощью иглы Tuohy размером 18G. После этого в эпидуральное пространство вводили катетер 20G и продвигали его в краниальном направлении на 3-4 см. В качестве местных анестетиков (МА) использовали 2% раствор лидокаина (20-28 мл) с добавлением адреналина (1:200000).

У больных 2-й группы (22 человек) в качестве метода обезболивания при ТУ вмешательствах применялась СА. Спинальная пункция производилась в помощью спинальных игл размером 25G, 26G, 27G в межпозвоночных промежутках L3-L4 и L4-L5. В качестве МА использовали изобарические растворы 1,5% новокаина (4,0-8,0 мл), 2% лидокаина (2,5-3,5 мл) или 0,5% бупивакаина (3 мл).

Контроль за качеством обезболивания проводили на основании оценки глубины сенсорного блока (с помощью 3-х бальной теста "pin prick"), латентного периода блокады, определения заблокированного верхнего сегментарного дерматомы (сегментарный уровень блока), глубины моторного блока (по шкале P.Bromage) и продолжительности анестезии.

Оцениваемые нами параметры гемодинамики регистрировались на 4-х этапах исследования: 1-й этап - до анестезии, 2-й этап - перед началом операции, 3-й этап - на середине вмешательства, 4-й этап - после окончания операции. При этом изучали динамику систолического АД (АД<sub>сист.</sub>), пульсового АД (АД<sub>пульс.</sub>), среднего АД (АД<sub>сред.</sub>), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также индекса "ДхЧ" (произведение АД<sub>сист.</sub> и ЧСС). Проводился также мониторинг насыщения крови кислородом (SaO<sub>2</sub>). Полученные в ходе иссле-

**Таблица 1. Характеристика трансуретральных вмешательств и распределение больных в группы**

Трансуретральные вмешательства	1-я группа (ЭА)	2-я группа (СА)	Всего
1. Диагностические трансуретральные процедуры при раке простаты и опухолях мочевого пузыря	—	3	3
2. Механическая литотрипсия камней мочевого пузыря	3	—	3
3. ТУР доброкачественной гиперплазии простаты	12	9	21
4. ТУР опухолей мочевого пузыря	3	4	7
5. ТУВ опухолей мочевого пузыря	1	3	4
6. ТУВ простаты и опухолей мочевого пузыря	1	—	1
7. ТУВ опухолей мочевого пузыря и ТУР простаты	2	—	2
8. ТУР простаты и литотрипсия камней мочевого пузыря	5	—	5
9. ТУР контрактуры шейки мочевого пузыря	—	3	3
Всего	27	22	49

дования данные обработаны статистически с применением методов вариационной статистики и оценкой достоверности сравниваемых значений по критерию Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Полученные в ходе исследования результаты приведены в таблице 2. Как видно из этой таблицы изменения показателей гемодинамики в группах больных с ЭА и СА в целом имеют однонаправленный характер, выражающийся статистически достоверным снижением АД<sub>сист.</sub>, АД<sub>диаст.</sub> и АД<sub>сред.</sub> Однако, выраженность изменений некоторых показателей, а также их динамика на отдельных этапах исследования существенно различается.

Учитывая рекомендации о том, что с целью контроля состояния гемодинамики во время анестезии наиболее рациональным среди параметров АД считают учет изменений АД<sub>сред.</sub> [8, 11], мы, в первую очередь остановимся на сравнительной динамике этого показателя. Таким образом, на фоне снижения средних значений АД<sub>сред.</sub> у больных обеих групп на всех этапах исследования, наиболее выраженная гипотензия отмечалась на 2-м и 3-м этапах, то есть, после наступления анестезии и приблизительно на середине вмешательства. Однако, если при ЭА максимальное снижение АД<sub>сред.</sub> отмечалось на 3-м этапе, при СА это приходилось на 2-й этап исследования. При этом, если у больных обеих групп исходные значения показателей гемодинамики принять за 100%, то максимальное снижение АД<sub>сред.</sub> (на 22,5%) наблюдалось в группе больных с ЭА на 3-м этапе, в то время как максимальное снижение АД<sub>сред.</sub> (на 26,3%) у больных с СА отмечено на 2-м этапе исследования.

Анализируя причины указанных расхождений в выраженности гипотензии можно сделать предположение о том, что сравнительно раннее развитие гипотензии при СА связано с характерным для данного блока коротким латентным периодом и быстрым воздействием введенного непосредственно в ликвор анестетика на нервные элементы периферических отделов спинного мозга и спинномозговых корешков [2, 9, 16].

Таким образом, при субарахноидальном блоке анестезия (в том числе и симпатическая блокада) наступают значительно раньше, что и ведет к быстрым гемодинамическим расстройствам, в особенности у пациентов с недостаточной предшествующей волемиической нагрузкой. Степень выраженности и глубина гемодинамических расстройств при сегментарных блокадах определяются, главным образом, адаптационными возможностями организма. Ввиду этого у лиц пожилого и старческого возраста важность ожидаемых расстройств системы кровообращения при СА приобретает первостепенное значение [14, 17, 18].

Сравнительно более позднее наступление гемодинамических расстройств при ЭА объясняется необходимостью большего времени для достижения введенного в эпидуральное пространство раствора МА до необходимых для блока спинальных нервных структур. Однако, с другой стороны, при этом проявляется системное действие МА, который постепенно подвергаясь абсорбции в сосуды эпидурального пространства, в свою очередь способствует усилению гипотензии [5, 6, 11].

Динамика ЧСС в группах больных с ЭА и СА также отличалась. Хотя в целом у больных обеих групп отмечалась однонаправленная тенденция к брадикардии, при СА достоверное уменьшение ЧСС отмечалось только на 2-м этапе исследования. Так, при ЭА выраженное снижение ЧСС отмечалось в течение всего периода анестезии: на 20,4% - на 2-м этапе, 18,5% - на 3-м этапе и на 11,2% - на 3-м этапе исследования, в сравнении с исходными значениями. При СА снижение ЧСС на вышеуказанных этапах исследования составило, соответственно: 9,8%, 6% и 3,2%, причем, последнее значение оказалось статистически недостоверным в сравнении с исходными параметрами. Известно, что в отличие от СА, более выраженная и продолжительная тенденция к брадикардии при ЭА объясняется отрицательным инотропным влиянием плазменных концентраций МА, так как при ЭА используются большие дозы МА, часть которого постепенно

**Таблица 2. Изменения некоторых показателей системной гемодинамики при эпидуральной и спинальной анестезии (M±m)**

Показатели (ед.измер.)	До анестезии (1-й этап)		Перед началом операции (2-й этап)		На середине вмешательства (3-й этап)		После окончания операции (4-й этап)	
	ЭА	СА	ЭА	СА	ЭА	СА	ЭА	СА
АД <sub>сист.</sub> (мм рт.ст.)	138,1±7,3	140,3±7,5	114,8±6,4 P<0,001	103,3±5,9 P<0,001	105,5±6,3 P<0,001	110,2±7,6 P<0,001	110,6±6,3 P<0,001	117,5±9,1 P<0,01
АД <sub>диаст.</sub> (мм рт.ст.)	87,9±5,6	89,5±5,5	74,8±5,0 P<0,01	64,4±4,3 P<0,001	65,7±4,7 P<0,001	69,0±4,9 P<0,001	71,2±4,9 P<0,001	76,1±5,0 P<0,01
АД <sub>пульс.</sub> (мм рт.ст.)	49,8±3,7	50,7±3,7	41,1±3,2 P<0,05	39,0±3,0 P<0,001	40,0±3,1 P<0,01	40,9±3,2 P<0,01	39,6±3,3 P<0,01	41,3±3,6 P<0,05
АД <sub>сред.</sub> (мм рт.ст.)	102,5±6,9	106,0±7,0	88,1±6,6 P<0,01	78,1±6,5 P<0,001	79,4±5,9 P<0,001	82,6±6,3 P<0,001	84,2±6,3 P<0,001	89,7±6,4 P<0,01
ЧСС (уд/мин)	90,2±5,2	89,9±5,0	71,8±4,1 P<0,001	81,1±4,4 P<0,01	73,5±4,3 P<0,001	84,5±4,7 P>0,05	79,4±4,3 P<0,01	87,0±4,9 P>0,5
Индекс "Д×Ч"	12455±521	12615±493	8246±317 P<0,001	8375±330 P<0,001	7760±302 P<0,001	9310±359 P<0,001	8782±388 P<0,001	10219±410 P<0,001

Примечание: показатели достоверности указаны в сравнении с 1-м этапом исследования в соответствующих группах больных.

абсорбируется в сосуды эпидурального пространства [5, 10].

Сравнение полученных нами результатов с данными других исследований показывает, что степень выраженности гемодинамических расстройств во время трансуретральных вмешательств у пациентов пожилого и старческого возраста также может варьировать в широких пределах. Так, Б.М.Стрелец и соавторы [15] отмечают, что после ЭА 2% раствором лидокаина на уровне L<sub>1-2</sub> в дозе 1-1,5 мл на 1 спинальный сегмент после развития анестезии отмечено снижение СВ на 7-18%, ОЦК - на 5-15%, парциального давления кислорода на 8-15%. По данным других авторов глубокая гипотония была отмечена только у 9 пациентов из 190 прооперированных под ЭА, что составляло 4,7% [3] или же величина систолического АД у больных данной категории снижалась не более чем на 10-15% от исходных значений [6, 10].

Кузьмич А.А. и соавторы [9], проанализировав течение СА при трансуретральных вмешательствах у геронтологических больных, пришли к заключению, что АД<sub>сред.</sub> в ходе анестезии снижалось на 10-20% от исходного уровня. Более выраженная артериальная гипотензия наблюдалась только у 4 больных (3,8%). Другие авторы выявили снижение АД, в сравнении с исходными данными, в среднем, на 13,8%, а ЧСС - на 12,8% [7] или же развитие значимой гипотензии при СА 2% раствором лидокаина, потребовавшим срочной инфузии кристаллоидов и коллоидов в сочетании с вазопрессорами, только у 1 больного из 45 обследованных [13]. Леонов А.В и соавторы [12] также указывают на явное преимущество СА у больных пожилого и старческого возраста во время трансуретральных вмешательств по сравнению с тотальной внутривенной анестезией.

На наш взгляд, разноречивость литературных данных, а также наших результатов, может зависеть также от методики сбора данных при проведении сегментарных блокад. Известно, что на практике с целью коррекции гипотонии при ЭА и СА используют дробное введение малых доз вазопрессоров. Ввиду этого гемодинамические параметры очень сильно зависят от соотношения времени введения вазопрессоров и времени регистрации параметров гемодинамики. Отмеченные у наших больных более выраженные изменения гемодинамических параметров мы объясняем тем, что регистрация параметров производилась нами на высоте гипотензии или брадикардии, а затем проводилась их фармакологическая коррекция. На наш взгляд, такая методика регистрации данных обеспечивает более объективные результаты исследования, мало подверженные воздействию корректирующих доз периодически используемых вазопрессоров и холинолитиков.

В заключении следует остановиться на клинической значимости выявленных нами изменений гемодинамики во время анестезии при ТУ операциях. Естественно, что операция и анестезия являются экстремальным состоянием для организма больных пожило-

го и старческого возраста. Известно, что безопасность анестезиологического обеспечения при сегментарных блокадах определяется минимальностью угнетения жизненно-важных органов и систем, главным образом сердечно-сосудистой системы [2, 12, 14, 19]. Однако, смысловое значение терминов "угнетение кровообращения" или "угнетение миокарда" при проведении общей анестезии и регионарной анестезии нельзя считать однозначным. В настоящее время не требуется дополнительных доказательств того, что подавляющее большинство препаратов для общей анестезии обладают прямым депрессивным влиянием на миокард [4, 19]. При этом нередко условия работы сердечной мышцы дополнительно затрудняются в результате увеличения постнагрузки на миокард, связанной с подъемом АД, а значит и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (в момент интубации трахеи, на высоте хирургической травмы, во время экстубации и т.д.). Естественно, это влечет за собой неблагоприятные последствия у больных геронтологического профиля, обладающих ограниченными компенсаторными возможностями сердечно-сосудистой системы.

С другой стороны, "угнетение кровообращения" при проведении сегментарных блокад не следует понимать дословно. Сразу же отметим, что в нашем исследовании речь идет о люмбальных блоках, при которых исключено прямое симпатиколитическое влияние на нервные структуры миокарда. Таким образом, при люмбальной СА (естественно, если проведена безошибочная техника) полностью исключено отрицательное ино- и хронотропное влияние МА на миокард. Поэтому, отмечающееся при этом снижение АД (а значит и ОПСС) обусловлено исключительно симпатиколлизом в зоне развившейся блокады. Сопутствующее этому снижение постнагрузки имеет положительное влияние на миокард, облегчая его работу. В данных условиях с целью предупреждения неблагоприятных гемодинамических воздействий СА наиболее важным является: 1) обеспечение достаточного венозного возврата с целью исключения снижения ЦВД; 2) предупреждение значительного снижения АД, в особенности АД<sub>диаст.</sub>, так как кровенаполнение коронарных артерий происходит именно в период диастолы.

Если вышеуказанные условия соблюдаются, то для работы сердечно-сосудистой системы у геронтологических больных в период СА создаются принципиально более выгодные условия, в сравнении с различными вариантами общей анестезии. Подтверждением этому является обнаруженное нами снижение показателя "ДхЧ" (на 32,6%, 21,2% и 9% на 2-м, 3-м и 4-м этапах исследования, в сравнении с исходными значениями). Наблюдения показывают, что показатель "ДхЧ" изменяется в соответствии с прямой корреляционной зависимостью от потребностей миокарда в О<sub>2</sub>. Даже допуская определенный субъективизм при оценке этого показателя (так как он не основан на методах прямой оценки потребности миокарда в кислороде), по меньшей мере следует согласиться с тем, что

снижение постнагрузки на миокард способствует уменьшению потребности в O<sub>2</sub>. В этих условиях даже уменьшение коронарного кровотока, вызванного снижением системного АД, не сопровождается гипоксией миокарда [2, 8, 11].

В сравнении с СА, при ЭА отмечалось несколько более выраженное снижение индекса "ДхЧ" (на 33,8%, 37,7% и 19,5% на 2-м, 3-м и 4-м этапах исследования, в сравнении с исходными значениями). Расчеты показывают, что причиной более выраженного снижения индекса "ДхЧ" при ЭА является наблюдавшаяся при этом более выраженная брадикардия. Логично предположить, что фармакологическое влияние абсорбированного из эпидурального пространства МА, являющимися, как известно еще и антиаритмическим препаратом, способствует уменьшению ЧСС. Следует отметить, что развитие выраженной брадикардии при сегментарных блокадах может привести к нежелательным коллаптоидным изменениям кровообращения. Ввиду этого проведение ЭА у больных геронтологического профиля требует еще более тщательного мониторинга ЧСС и своевременного применения холинолитических (атропин) или (β-адренергических, обычно, эфедрин) препаратов. Помимо этого, при ЭА определенную пользу в плане снижения плазменных концентраций таких препаратов, как лидокаин, приносит использование вместе с МА адреналина, который уменьшает всасывание МА в сосуды эпидурального пространства [8, 15, 18].

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что при тщательном соблюдении техники и обоснованном подборе вида и дозы используемого МА, как СА, так и ЭА, в сравнении с общей анестезией, создают принципиально более выгодные условия для функционирования сердечно-сосудистой системы во время проведения ТУ вмешательств у больных пожилого и старческого возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hacımuradov K.N., Quliyev İ.Q. Endouroloji əməliyyatlarda optimal anesteziya metodlarının seçilməsi - VI Beynəlxalq Avrasiya və Azərbaycan gastroenteroloq və cərrahların kongresinin materialları. Bakı, 2003, s.178; 2. Васильев Ю.Ю. Влияние спинальной анестезии на системную гемодинамику и кислородное обеспечение организма у больных, оперированных по поводу аденомы предстательной железы. Автореферат дис...канд. мед. наук. Воронеж, 2003, 20 с.; 3. Васин Н.И., Верхнев В.А., Дымов А.Н. и др. Опыт применения эпидуральной анестезии в урологии и колопроктологии - В кн.: Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб, 2000, с.41; 4. Власенко В.А., Жарников А.В., Моросьяк С.А. и др. Спинальная анестезия - альтернативный способ общего обезболивания в урологии и гинекологии. - В кн.: Материалы VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. СПб., 2000, с.45; 5. Гаджимурадов К.Н. Изменения центральной гемодинамики при трансуретральной резекции простаты под эпидуральной анестезией - Урология и нефрология, 1998, N.3, с.12-15; 6. Даниялова Н.Д., Некрасова В.С., Омаров А.Т. Мониторинговые параметры центральной гемодинамики во время эпидуральной

анестезии - В кн.: "Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы". Главный клинический госпиталь МВД России, М., 2002, с.205-210; 7. Капралов А.Р., Щербаков П.В., Валиахметова Г.Х., Грачева И.В. Обеспечение безопасности пациента при спинальной анестезии на трансуретральных операциях. - Эндоскопическая хирургия, N.1, 2004, с.86; 8. Королев А.В. Особенности гемодинамики у больных при трансуретральной резекции простаты. Дис...канд. мед. наук., М., 2005, 109 с.; 9. Кузьмич А.А., Звягильская Т.Д., Сорока И.В., Диде А.А. Предупреждение гипотензивных реакций при проведении спинномозговой анестезии у больных пожилого и старческого возраста - В кн.: Материалы X Всероссийской конференции "Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии". СПб., 2003, с.53; 10. Лахин Р.Е., Храпов К.Н., Коростелев Ю.М. Особенности эпидуральной анестезии у больных пожилого и старческого возраста - В кн.: Материалы X Всероссийской конференции "Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии", СПб., 2003, с.56-57; 11. Лебеденский К.М. Анестезия и системная гемодинамика. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. - СПб.: Человек, 2000, 199 с.; 12. Леонов А.В., Запрудина Г.Г., Литвин Э.А. Анестезиологическое обеспечение гериатрических больных оперированных по поводу доброкачественного увеличения предстательной железы - Вестник интенсивной терапии, N.5-6, 2000, с.73-74; 13. Петрунин А.А., Осенний М.В., Квядяев Ю.А. Спинномозговая анестезия при трансуретральной резекции предстательной железы - Эндоскопическая хирургия, 2004, N.1, с.131-132; 14. Ситкин СИ., Другова И.К. Профилактика гипотонии при спинальной анестезии у больных пожилого и старческого возраста - Клиническая анестезиология и реаниматология, 2004, т.1, N.3, с.44; 15. Стрелец Б.М., Цветков В.А., Стрелец О.Б., Цветков Д.В. Некоторые особенности применения эпидуральной анестезии при аденомэктомиях у пациентов старческого возраста - В кн.: Материалы 6-го Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. М., 1998, с.236; 16. Beers R.A., Kane P.B., Nsouli I., Krauss D. Does a mid-lumbar block provide adequate analgesia for transurethral prostatectomy? - Can. J. Anaesth., 1994, v.41, p.807-810; 17. Coe A.J., Ravenas B. Is crystalloid preloading useful in spinal anaesthesia in the elderly? - Anaesthesia, 1990, v.45, p.241-243; 18. Crichley L.H. Hypotension, subarachnoid block and the elderly patient - Anaesthesia, 1996, v.51, p.1139-1143; 19. Grass J.A. Surgical outcome. Regional anaesthesia and analgesia versus general anaesthesia - Anesth. Rev., 1993, v.20, p.117-125; 20. Ozmen S., Kosar A., Soyupek S. et al. The selection of the regional anaesthesia in the transurethral resection of the prostate (TURP) operation - Int. Urol. Nephrol., 2003, v.35, N.4, p.507-512.

#### SUMMARY

**Comparing investigation of influence of epidural and spinal anesthesia on hemodynamic during transurethral operations in geriatric patients**  
**R.Nasirova**

*The outcomes of the research showed that in both EA and SA groups were reductions the BP<sub>sys.</sub>, BP<sub>dias.</sub> and BP<sub>mid.</sub>, but hemodynamic disorders in SA becomes early and more reduction of HR showed in EA group. Changes in hemodynamic connected with the physiological reorganization of the cardio-vascular system occurring in reply to development of desimpatisation in the area of anesthesia and have a mono-directed character, and commonly independent from the type of used anesthesia method. The author discuss about relationship between changes of different parameters of hemodynamic in groups of EA and SA.*

Поступила 15.04.2008

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### Изучение чувствительности к антибиотикам возбудителей чумы и ложного туберкулеза

А.Н.Талыбзаде, Р.А.Ахмедов

Республиканская противочумная станция, г. Баку

В специальной литературе имеются скудные сведения об изучении чувствительности возбудителей особо опасных инфекций, в том числе чумы и к антибиотикам.

Относительно чувствительности полевоочьих штаммов чумного микроба к антибиотикам в литературе имеются лишь указания на то, они более чувствительны к пенициллину, нежели штаммы песчаночьей разновидности. В связи с этим был рекомендован метод проверки штаммов с пенициллиновыми дисками как один из дополнительных тестов для дифференциации штаммов чумного микроба, выделяемых в высокогорном и равнинном очагах Закавказья.

Нами была изучена чувствительность штаммов чумного и псевдотуберкулезного микробов к более широкому кругу антибиотиков, привели сравнение чувствительности штаммов из разных очагов.

В опыт было взято 20 штаммов чумного микроба, полученных от обыкновенных полевок, краснохвостых песчанок и других грызунов и их эктопаразитов, а также 6 штаммов возбудителя псевдотуберкулеза грызунов, выделенных на территории нашей Республики.

Определение чувствительности микробов к антибиотикам проводилось методом бумажных дисков. Для опыта были взяты стрептомицин, пенициллин, неомицин, эритромицин, тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин и левомицетин.

Культуры возбудителя чумы и псевдотуберкулеза грызунов выращивали на агаре Хоттингера РН = 7,2 в течение суток при 28°C. Из культур готовили на физиологическом растворе двухмиллионные взвеси. Далее 0,1 мл. каждой взвеси наносили на агаровую пластинку и рас-

ределяли равномерно по всей поверхности шпателем. Засеянные таким образом чашки Петри подсушивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем на поверхность засеянной среды накладывали диски с антибиотиками. На каждой чашке испытывалось действие четырех антибиотиков. Диски раскладывали на расстоянии 2 см от края чашки и на равном расстоянии друг от друга. Посевы инкубировали при 28°C в течение суток. Учет результатов проводили с помощью миллиметровой бумаги - определяли диаметр зоны задержки роста микроба вокруг бумажного диска (включая диаметр и самого диска). Оценку чувствительности изучаемых культур к антибиотикам давали по следующим критериям: отсутствие задержки роста - резистентная культура; зона задержки роста диаметром до 15 мм - культура малочувствительна; зона задержки роста от 16 до 25 мм - культура чувствительна; зона задержки роста более 25 мм - культура высокочувствительна к данному антибиотику. Результаты опытов по изучению чувствительности штаммов представлены в таблице. Как следует из этой таблицы, наиболее чувствительными к стрептомицину оказались штаммы возбудителя псевдотуберкулеза, наименее полевоочьи штаммы чумного микроба, а возбудители чумы других разновидностей по своей чувствительности к этому антибиотику занимали срединное положение. Какого-либо четкого различия в отношении чувствительности штаммов к пенициллину отметить не удалось. Следует лишь указать на то, что резистентных к пенициллину штаммов было значительно меньше среди возбудителей псевдотуберкулеза (19%), чем среди штаммов чумного микроба полевоочьей и других разновидностей (соответственно 26% и 30%), а

Таблица. Чувствительность различных штаммов чумных и псевдотуберкулезных микробов к антибиотикам

Антибиотики	Степень чувствительности различных штаммов чумного и псевдотуберкулезного микробов к антибиотикам (количество штаммов указано в %)											
	резистентные			слабочувствител.			чувствительные			высокочувствит.		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Стрептомицин	1	-	-	49	33	31	50	67	63	-	-	6
Пенициллин	26	30	19	35	28	50	39	42	31	-	-	-
Неомицин	-	-	-	-	-	-	9	18	50	91	82	50
Эритромицин	95	100	25	5	-	75	-	-	-	-	-	-
Тетрациклин	-	-	-	34	10	75	65	90	-	1	-	25
Окситетрациклин	-	-	-	9	-	13	87	95	87	4	5	-
Хлортетрациклин	-	-	-	4	-	6	91	95	94	5	5	-
Левомицетин	-	-	-	-	-	-	46	30	88	53	70	12

Условные обозначения\* 1 - полевоочьи штаммы чумного микроба;  
2 - другие разновидности чумного микроба;  
3 - псевдотуберкулезные штаммы

среди последних было больше чувствительных (42%), нежели слабочувствительных (28%). Чувствительных и слабочувствительных штаммов полевочьей разновидности было примерно одинаковое количество (39% и 35%).

Все штаммы были чувствительны и высокочувствительны к неомицину. При этом наибольшую чувствительность проявили полевочки, затем других разновидностей и псевдотуберкулезные штаммы.

Интересные результаты были получены при определении чувствительности микробов к эритромицину. Все штаммы чумного микроба других разновидностей оказались резистентными к этому антибиотику, среди чумных полевочьих штаммов резистентных было 95%, а среди псевдотуберкулезных - всего 25%. 5% полевочьих штаммов и 75% штаммов возбудителя псевдотуберкулеза были слабо чувствительны к эритромицину.

Из антибиотиков группы тетрациклинов наибольшую чувствительность проявили к хлортетрациклину, затем к окситетрациклину и меньшую - к тетрациклину.

Все штаммы были чувствительны или высокочувствительны к левомицетину.

Таким образом изучаемые полевочки и песчаночки штаммы проявляли ту или иную степень чувствительности к неомицину, тетрациклину, окситет-

рациклину, хлортетрациклину и левомицетину. То же отмечено у штаммов чумного микроба других разновидностей и возбудителей псевдотуберкулеза в отношении стрептомицина, полевочки штаммы в небольшом количестве случаев проявляли к нему резистентность.

Значительное количество штаммов чумного микроба оказались резистентными к пенициллину, какого-либо четкого различия в чувствительности к пенициллину между штаммами чумного микроба разных разновидностей отметить не удалось.

Подавляющее большинство полевочьих штаммов (95%) и все штаммы других разновидностей чумного микроба оказались резистентными к эритромицину, в то же время штаммы возбудителя псевдотуберкулеза были резистентными к эритромицину в 25% случаев.

#### **SUMMARY**

#### ***Changing of sensitivity to antibiotics of plague and pseudo-tuberculosis agents***

***A.Talibzadeh, R.Akhmedov***

*In the communication the authors have shown the results of investigation of changing of sensitivity to antibiotics of plague and pseudo-tuberculosis agents.*

Поступила 15.04.2008

## **Клинико-патогенетические формы инфекций, вызванных вирусами гепатита В и С у беременных**

**Ш.Н.Алиева, М.К.Мамедов**

НИИ акушерства и гинекологии,  
Национальный центр онкологии, г.Баку

Инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), будучи достаточно глубоко и широко изученными с позиций эпидемиологии, клиники инфекционных болезней и вирусологии, тем не менее, за последние годы привлекают все большее внимание специалистов других отраслей медицины и, в том числе, врачей-акушеров [2, 4]. Однако, несмотря на то, что акушерским аспектам проблемы трансфузионных вирусных гепатитов уделяется значительное внимание, а их исследование за последние десятилетия уже осуществлено в десятках наблюдений, целый ряд особенностей этих инфекций, представляющих интерес для врачей, работающих в сфере родовспоможения все еще остается ясным не до конца.

В частности, информация о клинико-патогенетических особенностях клинического течения и исходах ВГВ-инфекции и, особенно, ВГС-инфекции у беременных, не только ограничена, но и, порой, противоречива. Между тем именно от не прямо зависит выбор рациональной тактики наблюдения за инфицированными этими вирусами беременными в дородовой и предродовой периоды, а также способа родоразрешения и подходы к ведению родов [5].

С учетом важного значения проблемы вирусных гепатитов у беременных в целом [2], данное обстоятельство

побудило нас осуществить исследование, посвященное выяснению широты распространения среди беременных женщин инфекций, вызванных ВГВ и ВГС [1, 3, 6], а также клинико-патогенетических особенностей их течения у беременных и определению соотношения различных форм этих инфекций у данного контингента женщин.

Под нашим наблюдением находилось 277 беременных женщин, отобранных нами по результатам серологического исследования их крови на наличие специфических маркеров инфицирования ВГВ (поверхностного антигена вируса - HBsAg) и ВГС (антител к антигену ВГС - anti-HCV). Эти маркеры были определены с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием соответствующих коммерческих диагностических наборов.

Из числа этих женщин у 200 в крови были выявлены HBsAg, у 75 - anti-HCV, а у 2 женщин - одновременно и HBsAg, и anti-HCV. Для определения соотношения основных клинико-патогенетических форм (клинически манифестной и субклинической) течения инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у перечисленных выше беременных женщин мы сопоставили результаты определения концентрации в крови билирубина и активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы

**Таблица. Частота выявления различных клиничко-патогенетических форм течения ВГВ- и ВГС-инфекций у беременных**

Формы течения инфекций	ВГВ- инфекция	ВГС-инфекция	Смешанная инфекция	Всего
Желтушная	10 (5,0%)	-	1 (50,0%)	11 (3,8%)
Безжелтушная	54 (27,0%)	11 (14,7%)	1 (50,0%)	66 (23,8%)
Всего	64 (32,0%)	11 (14,7%)	2 (100%)	77 (27,8%)
Бессимптомная	33 (16,5%)	7 (9,3%)	-	40 (14,4%)
Инаппарантная	103 (51,5%)	57 (76,0%)	-	40 (14,4%)
Всего	136 (68,0%)	64 (85,3%)	-	200 (72,2%)
ИТОГО	200 (100%)	75 (100%)	2 (100%)	277 (100%)

(АсАТ) с результатами определения у этих же женщин специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС.

При этом мы выделили следующие патогенетические формы инфекций: 1) клинически манифестную форму, сопровождающуюся выраженной (50 ммоль/л и более) или умеренной (менее 50 ммоль/л) гипербилирубинемией (протекавшую в желтушном или в безжелтушном вариантах); 2) субклиническую форму, протекавшую в бессимптомном варианте (сопровождавшимся подъемом активности АлАТ, но без повышения уровня билирубина в крови) или в инаппарантном варианте (не сопровождавшимся повышением в крови активности АлАТ).

Результаты этого сравнения представлены в таблице.

Как следует из таблицы, среди всех инфицированных беременных женщин наиболее редко отмечалась желтушная форма, а наиболее часто - инаппарантная форма. Соотношение желтушной формы с остальными формами составило, примерно 1 : 25. При этом процентное соотношение клинически манифестных и субклинических форм в общей группе беременных составило 27,8% : 72,2% или примерно 1 : 2,5.

При сравнении частоты выявления общего числа гипербилирубинемии в разных группах беременных женщин оказалось, что наиболее часто она выявилась у женщин со смешанной инфекцией, а у женщин с ВГВ-инфекцией примерно в два раза чаще, чем у женщин с ВГС-инфекцией. Причем, если у женщин с ВГС-инфекцией выявилась лишь умеренная гипербилирубинемия, то у женщин с ВГВ-инфекцией были выявлены случаи выраженной гипербилирубинемии.

Данное обстоятельство позволило нам полагать, что гепатотропные инфекции у беременных протекают в желтушной форме достаточно редко, а у основной части беременных, инфицированных как ВГВ, так и ВГС они протекают в субклинических формах ("здоровое" носительство ВГВ и субклиническая ВГС-инфекция или ГС). При этом, более, чем у половины таких женщин эти инфекции протекают без повышения активности "печеночных" ферментов и без использования соответствующих серологических методов не поддаются выявлению.

Возможно, что эта закономерность является следствием наличия у беременных женщин физиологической иммунодепрессии, на фоне которой интенсивность иммунозависимого повреждения гепатоцитов остается невысокой, не приводя к гиперферментемии. С другой стороны не исключено, что она является лишь проявлением, отмечаемой и в общей популяции населения, тенденции к преобладанию субклинических

форм течения этих инфекций над клинически манифестными.

Во всяком случае, независимо от причин отмеченного нами, как и некоторыми другими исследователями [5], поступающие в родовспомогательные учреждения беременные женщины с субклиническими формами ВГВ- и ВГС-инфекций могут выступать в качестве источников распространения соответствующих вирусов, не менее важных, чем женщины с клинически манифестными заболеваниями ГВ и ГС. Более того, оставаясь клинически невыявленными, они могут таить в себе даже большую эпидемиологическую опасность, нежели больные ГВ и/или ГС.

Это обстоятельство ставит на повестку дня весьма важный в практическом отношении вопрос об обеспечении высокого качества не только биохимического, но и серологического обследования беременных на инфицированность ВГВ и ВГС, которое должно проводиться только с помощью достаточно чувствительных лабораторных методов. В противном случае может регулярно возникать ситуация, когда инфицированные беременные женщины поступают в родильные отделения, не будучи информированы о наличии у них инфекции. Отсутствие же такой информации может приводить к довольно опасным, в эпидемиологическом отношении, последствиям.

И, наконец, отчетливое преобладание частоты течения этих инфекций в субклинических формах над частотой их течения в клинически манифестных формах не снижает значимости вопроса о выборе рациональной тактики наблюдения за инфицированными беременными женщинами в дородовой и, особенно, предродовой периоды, поскольку данный контингент женщин нуждается в более тщательном биохимическом мониторинге состояния печени [5]. Однако, данный вопрос нуждается в специальном изучении, поскольку характер влияния субклинических ВГВ- и ВГС-инфекций все еще до конца не исследован.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Ш.Н. Серологические маркеры инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у беременных женщин. - В кн.: Мат-лы научно-практ. конференции, посвященной 80-ти летию со дня рождения профессора А.Т.Аббасова. Баку, 2008, с.44-45; 2. Алиева Ш.Н., Мамедов М.К. Аспекты изучения трансфузионных вирусных гепатитов у беременных. - Здоровье, 2007, N.10, с.128-132; 3. Алиева Ш.Н., Мамедов М.К. О распространении инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у беременных женщин, живущих в г.Баку. - Соврем. достижен. азерб. медицины, 2008, N.1, с.161-163; 4. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Семенов Т.А., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные

и нетрадиционные аспекты медико-социального значения. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.2, с.4-12; 5. Шехтман М.М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность. - Ж. гинекологит, 2004, N.1, с.11-16; 6. Aliyeva S., Mamedov M. Frequency of detection of serologic markers of infections caused with hepatitis B and C viruses among pregnant women living in Baku. - Azerb. J. oncology, 2007, N.2, с.148.

#### **SUMMARY**

**Clinical and pathogenetical forms of hepatitis B and C viral infections among pregnant women**  
S.Aliyeva, M.Mamedov

*The authors have compared results quantitation of bilirubin level and aminotransferase activity in the*

*blood with results of serologic testing for hepatitis B and C viral infections markers among 277 pregnant women and demonstrated frequency of clinic, sub-clinic and innapparant forms of these infections at pregnant women. These results confirmed prevalence of subclinic form of above mentioned infections shown the necessity of usage sensitive enough laboratory methods only for serologic examination of all pregnant women in moment of their admition in maternity hospital.*

Поступила 19.04.2008

## **Результаты проспективного серологического мониторинга показателей инфицированности вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких, находившихся в профильном стационаре**

**Н.Р.Рзаева, Э.Н.Мамедбеков, Ф.А.Мамедъярова, Л.Г.Кязимова,  
М.К.Мамедов, Я.Ш.Шихалиев, А.Э.Дадашева**

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева,  
Городской противотуберкулезный диспансер N.1,  
Республиканский центр по борьбе со СПИД, г.Баку

Ранее нами, как и рядом других исследователей, было показано, что показатели инфицированности больных ТЛ вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), оказались существенно больше, нежели у здоровых лиц, проживающих в одном и том же регионе, что и эти больные ТЛ, что вновь подтвердило обоснованность мнения о целесообразности выделения больных ТЛ в самостоятельную группу высокого риска инфицирования этими вирусами [4, 6].

Высокую инфицированность ВГВ и ВГС больных ТЛ, традиционно связывают с обилием парентеральных манипуляций, которым эти больные подвергаются в ходе длительного лечения. Поскольку, наибольшая парентеральная "нагрузка", связанная с проведением специфической, поддерживающей и симптоматической терапией приходится именно на период пребывания больных на стационарном лечении, возникает закономерный вопрос о динамике их инфицирования на этапе пребывания в стационаре профильного учреждения.

Принимая во внимание, что данный вопрос, по сути, является эпидемиологическим, а его решение требует проведения специальных репрезентативных динамических сероэпидемиологических исследований, мы в своем наблюдении ограничились лишь анализом, сравнительно небольшого по объему материала, накопленного в ходе выполнения нашей работы, посвященной изучению особенностей эпидемиологии инфекций, вызванных ВГВ и ВГС у больных ТЛ, на-

ходящихся на стационарном лечении.

С этой целью мы осуществили повторное серологическое обследование на наличие специфических маркеров инфицирования ВГВ (HBsAg) и ВГС (anti-HCV) 200 больных ТЛ, у которых при первом обследовании эти маркеры отсутствовали. Повторное исследование было осуществлено не ранее, чем через 6 месяцев после первого исследования. Серологические исследования проводили с помощью иммуноферментного метода с использованием коммерческих наборов диагностических реагентов.

При анализе полученных результатов все повторно обследованные больные ТЛ были подразделены на 2 группы, соответственно клиническому диагнозу, выставленному в момент их первого серологического обследования - острая форма ТЛ (ОТЛ) или хроническая форма ТЛ (ХТЛ). Полученные результаты сведены в таблицу.

Очевидно, что обнаружение HBsAg у больных, ранее свободных от этого антигена, с небольшими оговорками может приниматься за показатель их инфицирования ВГВ в промежутке между двумя серологическими исследованиями или же незадолго до первого из этих исследований. Исходя из этой посылки и основываясь на данных, представленных в таблице, можно было полагать, что за период, равный интервалу между двумя проведенными нами исследованиями произошло инфицирование ВГВ 8 больных, что составило 4,0% всех больных ТЛ, включенных в данное наблюдение. Факт "свежего" инфицирования



**Таблица. Результаты 2-х кратного (с полугодовым интервалом) серологического обследования больных ТЛ на маркеры инфицирования ВГВ и ВГС**

Диагноз и число больных	При 1-м обследовании		При 2-м обследовании	
	HBsAg	anti-HCV	HBsAg	anti-HCV
ОТЛ (100)	0	0	7 / 7%	9 / 9%
ХТЛ (100)	0	0	1 / 1%	1 / 1%
Всего (200)	0	0	8 / 4%	10 / 5%

этих больных был подтвержден выявлением у них антител к HBsAg, относящихся к классу IgM.

При этом, частота "свежего" инфицирования в группе больных ОТЛ, составившая  $7,0 \pm 2,5\%$ , оказалась ощутимо выше, чем аналогичный показатель в группе больных ХТЛ, у которых он составил всего  $1,0 \pm 1,0\%$ . Очевидно, что разница между показателями инфицированности у больных ОТЛ и у больных ХТЛ носила статистически устойчивый характер ( $p < 0,05$ ).

Обнаружение anti-HCV у больных, ранее оказавшимися серонегативными в отношении ВГС также могло приниматься за показатель их инфицирования ВГС в промежутке между двумя исследованиями. Однако учитывая отсроченный характер начала появления в крови anti-HCV вообще и, особенно, зачастую у иммунокомпрометированных больных ТЛ, следовало иметь ввиду, что реальное число вновь инфицированных больных ТЛ могло быть больше, нежели возможно идентифицировать на основе выявления anti-HCV за 6-ти месячный период. Тем не менее, мы провели такой расчет.

Согласно полученным нами данным, за период, прошедший между двумя исследованиями произошло инфицирование ВГС 10 больных, что составило  $5,0\%$  всех больных ТЛ, находившихся под наблюдением. У всех 10 больных были выявлены и IgM-anti-HCV.

В то же время, как и в предыдущем случае, частота сероконверсии, свидетельствующей о "свежем" инфицировании в группе больных ОТЛ, составившая  $9,0 \pm 2,7\%$ , оказалась заметно выше, чем этот же показатель, вычисленный для группы больных ХТЛ, причем разница между этим показателем у больных ОТЛ и ХТЛ также носила статистически устойчивый характер ( $p < 0,05$ ).

На основе представленных выше данных, мы пришли к заключению о том, что за полугодовой период пребывания во фтизиатрическом стационаре произошло "свежее" инфицирование ВГВ и ВГС  $9\%$  больных, причем инфицирование обоими вирусами больных ОТЛ происходило чаще, нежели инфицирование больных ХТЛ. Это позволяло полагать, что с увеличением сроков пребывания в профильном стационаре инфицированность больных ТЛ обоими вирусами могла возрастать, что вероятно, может стать одной из причин более широкого распространения ВГВ- и ВГС-инфекций среди больных хроническими формами ТЛ.

Разумеется, что, строго говоря, приведенные выше показатели являлись отражением лишь конкретной эпидемиологической ситуации в пределах лишь одного ограниченного контингента лиц, сложившийся в те-

чение ограниченного промежутка времени. В то же время на основании этих показателей не было возможно с определенностью говорить о точном времени и месте их инфицирования, поскольку некоторые из больных ТЛ, вовлеченных в данное наблюдение часть промежутка времени между двумя исследованиями могли находиться за пределами стационара.

Таким образом, на основе полученных нами данных можно было утверждать, что определенная часть больных ТЛ инфицируется ВГВ и ВГС в период их пребывания в профильном фтизиатрическом стационаре, что объясняет возрастание частоты выявления соответствующих серологических маркеров инфицирования по мере увеличения продолжительности периода лечения основного заболевания.

Факт нозокомиального инфицирования, по меньшей мере, части больных ТЛ демонстрирует необходимость последовательного повышения эффективности комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, проводимых во фтизиатрических стационарах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каиров В.А. Вирусные гепатиты В и С как внутрибольничные инфекции. - В кн.: Гепатит В, С и D - пролемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2003, с.29-30;
2. Лобзин Ю.В. Огарков П.И., Жданов К.В. Вирусные гепатиты у больных острым и хроническим туберкулезом. - Мир вирусных гепатитов, 2002, N.2, с.14;
3. Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А., Кязимова Л.Г. и др. Результаты серологического обследования больных туберкулезом легких на специфические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С. - Соврем. достижения азербайджанской медицины, 2007, N.4, с.132-136;
4. Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А., Рзаева Н.Р. и др. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных различными клиническими формами туберкулеза легких. - Биомедицина, 2007, N.4., с.42-43;
5. Мамедов М.К., Бекир-заде Г.М., Кадырова А.А. и др. Алгоритмы лабораторной диагностики вирусных гепатитов. Методические рекомендации, Баку, 2006;
6. Нечаев В.В., Михайлов М.И., Сологуб Т.В. и др. Туберкулез и заболевания печени: вчера, сегодня, завтра. - Мир вирусных гепатитов, 2005, N.7-8, с.20-21;
7. Рзаева Н.Р., Мамедбеков Э.Н., Мамедьярова Ф.А. и др. Клинико-патогенетические особенности течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких. - Биомедицина, 2008, N.1., с.41-43.

#### SUMMARY

**Results of prospective serologic monitoring of hepatitis B and C viral infections spreading among lung tuberculosis patients stayed in profilled hospital**  
*N.Rzayeva, E.Mamedbekov, F.Mamedyarova, L.Kyazimova, M.Mamedov, Y.Shikhaliyev, A.Dadasheva*

*The paper contains results obtained during half-year prospective (twofold) serologic observation 200 lung tuberculosis patients non-infected with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). These results demonstrated that for 6 months staying in the hospital 4% patients had been infected with HBV and 5% patients had been infected with HCV.*

Поступила 21.04.2008

# Применение солкосерила дентальной адгезивной пасты в местном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта

Д.К.Гаджиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Заболевания слизистой оболочки полости рта воспалительно-деструктивного характера сопровождаются выраженным болевым синдромом и нередко длительно не излечиваются.

Применяемые для местного лечения этих заболеваний лекарственные препараты хотя и обладают хорошим обезболивающим, противовоспалительным и заживляющим эффектами, однако они не обладают адгезивным свойством. В связи с этим отсутствует пролонгированная защита поврежденной поверхности от неблагоприятных внешних воздействий, и при их использовании зачастую отмечается нестойкий, временный терапевтический эффект. Кроме того, они требуют частого применения в течение дня.

Учитывая патогенез воспалительно-деструктивных процессов, а именно: нарушение микроциркуляции, поражение сосудистой стенки с отложением в ней фибрина, развитие воспалительной инфильтрации, отека, клинические проявления болезни, а также жалобы больных на резкую болезненность участков поражения, нами использована в местном лечении солкосерил дентальная адгезивная паста (СДАП) производства "Валеант Фармасьютикалз" (Швейцария).

СДАП представляет собой комбинацию двух активных ингредиентов - солкосерила и полидоканола на связывающей основе.

Солкосерил является низкомолекулярным безбелковым гемодиализатом, полученным из крови молодых телят. Он усиливает пролиферацию и миграцию фибробластов, а также повышает синтез коллагена [3]. По сравнению с традиционно используемыми препаратами, солкосерил способен ускорять заживление ран на 30% [1, 4].

Полидоканол - безазотистый неионогенный поверхностный алифатический анестетик, который не всасывается слизистой оболочкой, но хорошо связывается с ней, благодаря комбинации липофильных и гидрофильных групп с водой и маслами. При местном применении он обратимо блокирует периферические нервные окончания. Обезболивающий эффект в 400 раз превышает действие новокаина и в 4 раза - дикаина и наступает уже через 1-3 минуты, а сохраняется в течение 3-5 часов [2].

Связывающая основа пасты не содержит воды и состоит из желатина, пектина и карбоксиметилцеллюлозы. После адсорбции слюны или раневого секрета образуется защитная пленка.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Солкосерил дентальная адгезивная паста была применена у 20 больных с раз-

личными заболеваниями слизистой оболочки полости рта воспалительно-деструктивного характера.

В исследование были включены больные с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС), травматическими повреждениями (эрозии, язвы) вследствие надавливания съемных протезов, хронической трещины губ (ХТГ) и язвенным гингивостоматитом (ЯГС).

Возраст больных во всех трех группах составил 25-70 лет. Количество мужчин и женщин было одинаковым.

Всем больным проводилось комплексное лечение, включающее в зависимости от диагноза заболевания местные противовоспалительные, антибактериальные средства для полосканий, орошений, ротовых ванночек, витаминные, седативные средства для приема внутрь, санация полости рта, рациональное протезирование, а также лечение сопутствующих заболеваний.

СДАП наносилась 3-5 раз в день на предварительно высушенную раневую поверхность. Методика лечения СДАП имеет некоторые особенности, которые необходимо учитывать. Принцип применения СДАП состоит в следующем:

- 1) просушить раневую поверхность ватным тампоном или бумажной салфеткой;
- 2) нанести пасту на чистый кончик пальца или ватный тампон, покрыть пастой раневую поверхность тонким слоем, не втирая;
- 3) распределить пасту ровным слоем по всей поверхности смоченным водой кончиком пальца или ватным тампоном.

Если съемный протез травмирует слизистую оболочку, то пасту необходимо наносить также и на съемный протез, предварительно очистив и высушив его.

Эффективность лечения оценивали по заживляющему и обезболивающему действию препарата, его адгезии к месту поражения, органолептическим свойствам, побочным эффектам, а также мнению пациента о нем. При каждом визите пациенты отмечали время начала и длительность адгезии, продолжительность адгезии, переносимость, а также побочные эффекты.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При оценке ранозаживляющего эффекта СДАП нами установлено, что в 95% случаев заживление происходит в течение 5-10 дней. Следует отметить, что СДАП оказалась особенно эффективной при лечении больных ХРАС, а также при травматических эрозиях, язвах и ХТГ.

Оценивая анальгетический и адгезивный эффекты, мы получили следующее. При использовании СДАП обезболивание раневой поверхности наступало через 1-3 минуты и сохранялось в течение 3-5 часов за счет образовывания на поверхности слизистой оболочки защитной пленки.

Переносимость больными была хорошей, аллергических реакций не наблюдалось.

Органолептические свойства и мятный вкус СДАП больные оценивали как приятный.

Результаты проведенных исследований показали, что при использовании СДАП заживляющий эффект наблюдался у 95% пациентов. Благодаря содержащемуся в ней поверхностному анестетику, уже через 1-3 минуты отмечалось исчезновение боли, сохранявшееся 3-5 часов. Использование препарата 2-3 раза позволяло достичь полного обезболивания в течение всего дня. Паста также предохраняла слизистую оболочку от раздражающего действия пищи за счет образования защитной пленки. Использование солкосерил дентальной адгезивной пасты не вызывало никаких побочных реакций.

Полученные данные позволяют рекомендовать солкосерил дентальную адгезивную пасту в качестве препарата выбора при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта различной этиологии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Радина А.Л. Адгезивная дентальная паста солкосерил в лечении некоторых эрозивных заболеваний сли-

зистой оболочки полости рта. - Новые лекарственные препараты, М., 1992, с.9-14; 2. Солкосерил: итоги и перспективы. - В кн.: Сборник научно-практических статей под ред. Ю.В.Лукьянова. Ст.-Петербург, 1987, с.14-18; 3. Schreier T., Degen E., Baschong W. Fibroblast migration and proliferation during in vitro wound healing. A quantitative comparison between various growth-factors and a low molecular weight blood dialyzate used in the clinic to normalize impaired wound healing. - Res. Exp. Med., 1993, p.195-205; 4. Isler H., Bauen A., Baschong W. Topical treatment of standardized burns with a protein - free haemodialyzate. - Burns, 1991, v.17, p.93-98.

#### **SUMMARY**

***Usage of solcoseryl dental adhesive paste in topical treatment of diseases of mucous membrane of oral cavity***

***D.Gadjiyev***

*In the article author show results of clinical application of a medicinal preparation having an analgesic and wound-healing effect - solcoseryl dental adhesive paste in patients with various diseases of the oral cavity's mucous membrane of an inflammatory-destructive nature.*

---

Поступила 27.04.2008

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 25-ТИ ЛЕТИЮ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

### *Вирус иммунодефицита человека: итоги изучения за четверть века*

Минуло ровно четверть века со времени, когда был открыт вирус, вскоре признанный возбудителем ранее неизвестного заболевания, впервые описанного в США весной 1981 г. и в начале 1982 г. названного американским иммунологом Майклом Готлибом "синдромом приобретенного иммунодефицита" (СПИД).

Сообщение об открытии этого вируса было опубликовано весной 1983 г. в журнале Science французскими вирусологами (Ф.Барре-Синуасси и другие) из Института Пастера, работавшими под руководством Люка Монтанье, которые и называли этот вирус "вирусом, ассоциированным с лимфаденопатией".

Отмечая это событие, нельзя не подчеркнуть, что трудно оценимый вклад в открытие этого вируса внесла и группа американских онковирусологов из Национального института рака в г.Бетезде, возглавляемая Робертом Галло. Несмотря на то, что результаты своих изысканий эти исследователи опубликовали лишь спустя год (хотя они были в целом завершены к концу 1983 г.) и назвали открытый ими вирус "Т-клеточным лимфотропным вирусом человека 3-го типа", сегодня мировое сообщество ученых единодушно признает, что в открытие возбудителя СПИД'а Л.Монтанье и Р.Галло внесли равный вклад.

По мнению же самих этих ученых, изложенному ими в их совместной статье, опубликованной в 1988 г. в журнале "Scientific American", открытие этого вируса стало результатом совместной исследовательской работы. Для подтверждения этого заключения ниже приведем некоторые факты, в том числе, отмеченные в статье Галло и Монтанье.

Исследования роли ретровирусов в возникновении опухолей человека были начаты Р.Галло в г.Бетезде еще в 1970 г., и именно здесь были открыты первые лимфотропные вирусы человека - 1-го типа в 1978 г. и 2-го типа - в 1982 г.

Уже в 1982 г., когда уже был накоплен определенный опыт работы с онкогенными вирусами, Галло впервые высказал мнение о том, что возбудителя СПИД'а следует искать, в первую очередь, среди ретровирусов. В том же году в Национальном институте рака была развернута работа по поиску вируса

СПИД и создания устойчивых клеточных линий для его культивирования.

В тот период в этой работе принимал непосредственное участие и один из сотрудников группы по изучению СПИД, созданной к этому моменту в Институте Пастера и возглавляемой Монтанье. Вернувшись в Париж, он продолжил свои исследования со своими французскими коллегами, используя основные методические подходы и технические наработки, заимствованные у американских ученых. Более того, идентифицировав ретровирус, морфологически мало отличимый от уже известных вирусов, французские исследователи смогли убедиться в том, что вновь выделенный вирус не относится к ранее открытым ретровирусам человека, лишь используя референтные сыворотки, полученные в лаборатории Галло.

Итак, уже к концу 1984 г. стало ясным, что и французские и американские ученые идентифицировали ретровирус одного и того же вида, который, в отличие от онкогенных ретровирусов человека, вызывал не пролиферацию и неопластическую трансформацию инфицированных лимфоцитов, а их гибель, в итоге приводящую к развитию прогрессирующей иммунологической недостаточности.

Весной 1986 г. эксперты Международного комитета по таксономии вирусов и группа специалистов ВОЗ, приняв во внимание рекомендацию Монтанье, решили назвать новый вид ретровируса "вирусом иммунодефицита человека" (ВИЧ) и отнести к нему два вида вируса - ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (последний был идентифицирован в лаборатории Монтанье в 1985 г.).

За годы, минувшие с того времени, сведения о строении и биологии ВИЧ постоянно пополнялись, и вслед за установлением основных принципов организации вириона были детально изучены структурные компоненты - наружная оболочка (суперкапсид), сердцевина (капсид) и ядро - и идентифицированы основные химические компоненты вируса и основные особенности стратегии его генома.

Учитывая это обстоятельство, мы поставили перед собой задачу в данном очерке привести важнейшие современные сведения о молекулярно-генетичес-

ких и патогенных свойствах этого вируса.

Основу суперкапсида составляет двухслойная липидная мембрана, сформированная из фрагментов клеточных мембран, "захваченных" вирионами при их выходе из инфицированных клеток. В ее толще мозаично расположены насквозь прободающие ее крупные гликопротеиновые молекулы - gp41 (трансмембранный гликопротеин). К внешним, выступающим из мембраны наружу, концам каждой из этих молекул прикреплены по одной, еще более крупной молекуле гликопротеина gp120, расположенной над поверхностью липидной мембраны (экстрамембранный гликопротеин). Образующаяся при соединении gp41 и gp120 крупная молекула называется "главным гликопротеином суперкапсида" и обозначается символом gp160.

В составе суперкапсида имеется супрамолекулярный комплекс, состоящий из трех молекул gp160, периферические концы которых, состоящие из gp120, утолщены и имеют вид шипообразных выступов - в зрелых вирионах эти выступы короче, а в незрелых - более длинные, походящие на лепестки. На всей поверхности наружной оболочки расположено 72 таких комплекса.

"Сердцевина" ВИЧ представляет собой построенный по регулярному типу из молекул белков капсид вириона, имеющий дельтаикосаэдрическую (двадцатигранную) конфигурацию и средний диаметр, приблизительно равный 70 нм. "Сердцевина" заключает в себе нуклеоид ("ядро") вириона - объемное образование в форме не имеющего основания усеченного конуса, ограниченное мембраной, построенной из белковых молекул и не соприкасающееся со структурами капсида. Внутри "ядра" расположены уложенные в спираль парные цепи рибонуклеопротеидные цепи, в состав каждой из которых входят молекула вирусной РНК, структурные белки и ферменты ВИЧ: обратная транскриптаза, рибонуклеаза, эндонуклеаза (или интегразы), протеаза и др.

Геном ВИЧ представлен двумя идентичными односторонними молекулами позитивной вирусной РНК, каждая из которых состоит из 9700 нуклеотидов. Разница между штаммами вируса (изолятами, полученными от различных больных) по числу нуклеотидов в РНК может составлять от 80 до 900 нуклеотидов. В составе вирусной ВИЧ идентифицировано две группы генов: 3 структурных гена (*env*, *gag* и *pol*) и 8 регуляторных генов. Эти 10 генов кодируют синтез более 20 вирусспецифических белков - некоторые из них экспрессируются с разных рамок "считывания" генетической информации.

Структурные гены детерминируют синтез структурных белков вируса. Так, ген *env* (*envelope proteins*) - кодирует синтез гликопротеинов суперкапсида и, в частности, крупного белка-предшественника gp160, который затем расщепляется на gp120 и gp41.

Ген *gag* (*group-specific antigen*) отвечает за синтез белков "сердцевины" и, в частности, белка-предшественника капсида и ядра (p55), расщепляющегося на p24, p7, p13, p15, p17. Ген *pol* (*polymerase*) детерми-

нирует за синтез всех вирусных ферментов.

Регуляторные гены (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*, 3'-LTR и 5'-LTR) кодируют сравнительно небольшие полипептиды, принимающие участие в регуляции экспрессии генома ВИЧ. Каждый из них воздействует на активность других (регуляторных и структурных) генов, а по принципу обратной отрицательной связи - еще и на себя.

Ген *tat* (*transactivator of transcription*) - наиболее активный позитивный регулятор транскрипции, повышающий интенсивность экспрессии всех генов и ускоряющий биосинтез вирусспецифических белков. Его активация усиливает репродукцию ВИЧ и увеличивает "урожай" его потомства, а мутационное повреждение ведет к снижению репродуктивного потенциала ВИЧ.

Ген *nef* (*negagive regulatory factor*) - негативный регулятор транскрипции, замедляющий транскрипцию и экспрессию всех генов, вплоть до их остановки. Кроме того, продукт этого гена тормозит апоптоз в инфицированных клетках. Активация гена *nef*, ведя к торможению репродукции ВИЧ, обеспечивает переход инфекции в латентную форму. Сбалансированное между собой функционирование генов *tat* и *nef* обеспечивает тот уровень репродукции ВИЧ, который не приводит к гибели инфицированной вирусом клетки и сохранение равновесия между вирусом и организмом.

Ген *rev* (*regulator of virion proteins expression*) выполняет роль селективного (позитивно-негативно) регулятора, включающего синтез либо структурных, либо регуляторных полипептидов и отвечающего за умеренную репродукцию вирусных частиц. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции ген *rev* замедляет синтез регуляторных белков и тормозит сплайсинг.

Ген *vif* (*virion infectivity factor*) детерминирует синтез полипептида, повышающего способность вновь сформированных вирионов инфицировать клетки, отличающиеся низким уровнем экспрессии основных рецепторов, наличие которых обеспечивает проникновение в них вирионов (В-лимфоциты, нервные клетки и др.).

Функции генов *vpr* и *vpu* изучены лишь частично, хотя известно, что они также играют регуляторную роль.

К регуляторным генам относятся и концевые участки вирусной РНК, называемые "длинными концевыми повторами" - LTR. Эти участки играют важную роль в обеспечении позитивно-негативного контроля процесса репродукции ВИЧ на всех ее этапах, начиная от инициации репликации генома и вплоть до упаковки молекул вирусной РНК в капсид.

Обратная транскриптаза обеспечивает синтез вирусспецифической ДНК на матрице вирусной РНК; в результате образуется провирус (ДНК-копия вирусной РНК), который способен интегрироваться с геномом клетки и передаваться при делении потомству следующей. Рибонуклеаза обеспечивает расщепление исходной РНК с последующим синтезом второй цепи ДНК на матрице первой. Эндонуклеаза (интегразы) ини-

цирует процесс интеграции - встраивание проникающей в ядро клетки ДНК-копии вирусной РНК в клеточную ДНК.

Будучи способным инфицировать клетки различного гистогенеза, ВИЧ отличается выраженным тропизмом к клеткам иммунной системы и, в меньшей степени, к клеткам нервной системы. Преимущественное инфицирование этих двух типов клеток и предопределяет развитие основного субстрата заболевания, развивающегося при ВИЧ-инфекции.

Взаимодействие ВИЧ и чувствительных к нему клеток, являющееся основой инфекционного процесса, включает ряд этапов: адсорбцию вирионов клеткой и их фиксацию, их проникновение в клетку, освобождение генома и его репликацию. Далее происходит упорядоченная экспрессия генома, а также разрешение инфекции клетки и ее исход.

Основными и специфическими рецепторами, обеспечивающими связывание вирионов с клеточной стенкой, а затем и проникновение в клетку являются мембранные рецепторы CD4, наиболее характерные для Т-хелперных лимфоцитов (Т-х), но имеющиеся, хотя и в значительно меньших количествах, на поверхности и ряда других иммунных клеток, нейроглии и некоторых других клетках. Гликопротеин рецептора CD4 и вирусный гликопротеин gp120 имеют взаимную пространственно-структурную комплементарность, лежащую в основе их специфического связывания и, в итоге, проникновения вирионов внутрь клетки.

В середине 90-х гг XX в было установлено, что ВИЧ способен адсорбироваться и проникать в клетки, используя в качестве дополнительных точек фиксации и рецепторы хемокинов, названные клеточными корецепторами ВИЧ. Они, как и рецептор CD4, непосредственно участвуют в прикреплении вирионов к клеткам и абсолютно необходимы для инфицирования клетки - их отсутствие или изменение их структуры (в результате мутаций соответствующих генов) предотвращает адсорбцию вирионов и, соответственно, инфицирование клеток.

Проникновение вирионов в клетку происходит путем эндоцитоза и обеспечивается слиянием мембраны клетки с фрагментами суперкапсида ВИЧ - в этом процессе участвует белок gp11, содержащий пептид, ответственный за процесс слияния - фузию. Последнее происходит сразу после взаимодействия и соединения поверхностных структур вируса и клетки - в итоге нуклеокапсид, освобожденный от суперкапсида, оказывается в цитоплазме и транспортируется к ядру. В процессе его перемещения в цитоплазме он подвергается депротенинизации - клеточные протеазы обеспечивают деградацию его белковой оболочки; при этом вирионная (геномная РНК) и ассоциированные с ней компоненты сердцевин высвобождаются.

Специфика стратегии генома ВИЧ состоит в том, что молекулы вирусной РНК становятся матрицами, на которых, при участии вирусной обратной транскриптазы синтезируются молекулы вирусспеци-

фических ДНК, именуемые "негативными" цепями ДНК и представляющие собой ДНК-копии вирусного генома. "Негативные" цепи ДНК становятся матрицами для синтеза вирусспецифической позитивной цепи ДНК.

Под воздействием обратной транскриптазы осуществляется синтез, имеющей линейную конфигурацию ДНК-копии, на концах которой формируются участки 5'-LTR и 3'-LTR. Параллельно РНК-аза разрушает вирионную РНК, а вирусная ДНК-полимераза синтезирует "позитивную" цепь вирусспецифической ДНК - точную копию вирусной РНК, именуемую "ДНК-транскриптом" вирусного генома. После завершения синтеза позитивной ДНК, ее молекулы остаются связанными с молекулами негативной ДНК. Будучи двухцепочечной, такая макромолекула по структуре напоминает клеточную ДНК.

Последняя после циркуляризации проникает в ядро клетки и посредством участков LTR и при участии интегразы ковалентно встраивается в клеточную ДНК генома клетки (интеграция) и в такой форме остается в клетке до конца ее жизни как составная часть ее генома. Это означает, что экспрессия последнего будет сопровождаться экспрессией вирусного генома - синтезируя собственные белки, клетка будет синтезировать и белки ВИЧ. ДНК-транскрипт генома ВИЧ, интегрированный с клеточным геномом, называется "провирусом".

Надо подчеркнуть, что характерной особенностью ВИЧ, отличающей его от других ретровирусов, является возможность в течение некоторого времени сохранения в ядре клетки части ДНК-копии его генома в неинтегрированном состоянии, напоминающая плазмиду. Эта ДНК, в принципе, способна самостоятельно функционировать как репликон.

Однако полноценная экспрессия вирусного генома, обеспечивающая репродукцию ВИЧ, как правило, обусловлена транскрипцией только ДНК-провируса и его последующей трансляцией - именно провирус выполняет функцию матрицы, на которой синтезируется информационная РНК (и-РНК), с которой в дальнейшем транслируются все вирусные белки и транскрибируется полноразмерная вирионная вирусная РНК, предназначенная для новых вирионов.

Однако, этому процессу предшествует латентная стадия, на протяжении которой репродукция ВИЧ не происходит или осуществляется с очень низкой интенсивностью - провирус может находиться в ядре клетки в неактивном состоянии достаточно долго, нередко несколько лет. Такое состояние квалифицируется как латентно-персистирующая ВИЧ-инфекция и продолжается до тех пор, пока инфицированная клетка не подвергнется функциональной активации. В случае инфицированных иммунных клеток (Т-лимфоцитов) такая активация может быть вызвана антигенами инфекционных агентов или воздействием цитокинов, вырабатываемых другими иммунными клетками.

В основе активации провируса лежит функциональная активация инфицированной клетки и, в част-

ности, инициация транскрипции клеточной ДНК. Последняя происходит под воздействием особого ядерного фактора (NF- $\kappa$ B), вырабатываемого при функциональной активации и пролиферации Т-лимфоцитов и моноцитов. Связываясь с определенными участками клеточной ДНК и LTR провируса, этот белок индуцирует транскрипцию ДНК как клетки, так и провируса и, тем самым, приводит к переходу провируса из неактивного состояния в активное и, соответственно, латентно-персистирующей инфекции в репродуктивную инфекцию.

При активации провирус, будучи частью генома клетки, использует весь ее биосинтетический потенциал для синтеза вирусных белков, из которых формируются вирусные частицы - процесс самовоспроизводства происходит с очень высокой скоростью с образованием большого "урожае" потомства. В одной клетке лишь за несколько минут формируется до 5 тысяч дочерних вирионов, а в организме за сутки образуется приблизительно 10 млрд новых вирусных частиц.

Вместе с тем, необходимо отметить существование ряда важных особенностей, отличающих процесс экспрессии генома ВИЧ от такового у других вирусов. Это связано с тем, что ВИЧ, в отличие от многих других вирусов, имеет экзонно-интронную структуру - наряду с экзонами (кодирующими первичную структуру пептидов, в нем имеются и интроны (нетранскрибируемые участки). В силу этого экспрессия его генома включает такие этапы, как: 1) сплайсинг вирусной и-РНК ("вырезание" из ее молекулы интронов и "сшивание" концов экзонов с образованием структуры, имеющей полицистронную структуру) и 2) процессинг полипептидов ("нарезание" первично синтезируемых крупных полипептидов-предшественников на молекулы функционально активных вирусных белков).

Начавшаяся транскрипция ДНК-провируса приводит к образованию полноразмерной вирусной РНК, часть которой используется в качестве генома вновь образующихся вирионов, а другая часть, используемая как матричная и-РНК для последующего синтеза вирусных белков, сначала подвергается сплайсингу. При этом образуются субгеномная вирусспецифическая и-РНК, содержащая только экзонные участки генома. На матрице последней осуществляется трансляция необходимых ферментов и структурных вирусных белков, т.е. всех компонентов вируса, необходимых для формирования новых (дочерних) вирионов.

Из них формируются фрагменты оболочек вирионов, которые в зрелых вирионах покрывают их геномную РНК, а также содержащиеся в нем ферменты. Этот процесс называется сборкой вирионов.

Сборка осуществляется на внутренней поверхности клеточной мембраны. Каждый вирион собирается из множества копий трех различных белковых молекул: gp120, gp41 и продуктов процессинга крупной молекулы белка-предшественника нуклеокапсидных белков, кодируемой генами gag и pol.

Суперкапсидные белки, синтезированные на

мембранных рибосомах и подвергшиеся гликозилированию, транспортируются к клеточной мембране и включаются в ее состав - молекула gp41 внедряется в толщу липидного слоя мембраны, а связанная с ней молекула gp120 оказывается на ее внешней поверхности.

В цитоплазме длинная молекула белка-предшественника нуклеокапсидных белков отщепляет от себя протеазу, запускающую процесс формирования нуклеокапсида. Она отрезает от длинного предшественника еще одну молекулу протеазы, молекулу полимеразного комплекса и молекулу интегразы. После этого протеаза разрезает каждый из белков-предшественников на 4 пептида.

Белки связываются с двумя молекулами вирионной РНК, белками-ферментами (протеаза, полимеразный комплекс, интегразы) и образуют нуклеокапсид.

Заключительная стадия формирования вирионов - морфогенез вирионов - происходит непосредственно на внутренней поверхности цитомембраны. Каждый из вирионов, выходящих из клетки путем экзоцитоза, постепенно отпочковывается от клетки - проходя через клеточную мембрану, нуклеокапсид покрывается ее двойным липидным слоем, уже содержащим белки gp41 и gp120. Отделившиеся от клетки вирионы имеют описанную выше конфигурацию и обладают способностью инфицировать новые, чувствительные к ВИЧ клетки.

Высвобождение потомства ВИЧ из клеток может сопровождаться цитопатогенным действием - в мембранах клеток образуются отверстия, вследствие чего клетка разбухает и гибнет. Выраженность этого процесса зависит от величины "урожае" вирусного потомства: при высоком "урожае" множественные дефекты в цитомембране приводят к повреждению цитоскелета, глубокой деструкции клетки и ее гибели в форме цитолиза. При невысоком "урожае", выход ВИЧ из клетки может не сопровождаться ее гибелью, хотя он ведет к изменению их морфофункциональных характеристик.

В зависимости от интенсивности экспрессии провируса, на клеточном уровне различают три типа инфекции: репродуктивную, персистентную и латентную.

При репродуктивной (литической) инфекции провирус функционально активен - его интенсивная экспрессия завершается репродукцией ВИЧ. В этом случае в клетке синтезируются вирусная РНК и далее вирусспецифические белки, из которых формируется вирусное потомство, инфицирующее все новые и новые иммунциты.

Персистентная инфекция характеризуется менее интенсивными экспрессией провируса и синтезом вирусных РНК и вирусспецифических белков - поэтому образование новых вирионов происходит значительно медленнее, нежели при репродуктивной инфекции. Поэтому при такой инфекции гибнет лишь относительно небольшая часть популяций инфицированных клеток.

Латентная инфекция отличается тем, что прови-

рус остается в геноме клетки в неактивном ("молчащем") состоянии или экспрессируется с очень низкой интенсивностью. При этом синтез вирусных РНК и вирусспецифических белков в клетки полностью останавливается или происходит на едва обнаруживаемом уровне. Поскольку при этом жизнедеятельность инфицированных клеток в целом не меняется, оставшиеся живыми и сохранившие пролиферативный потенциал клетки, продолжая делиться, передают интегрированный провирус дочерним клеткам. Индикация латентной инфекции осуществима только с помощью молекулярно-генетических тестов, позволяющих выявлять присутствие ДНК-транскрипта вирусной РНК в составе клеточной ДНК.

Выбор "сценария", по которому развивается ВИЧ-инфекция на клеточном уровне предопределяется в зависимости от целого ряда условий и обстоятельств, часть из которых пока изучены недостаточно. Во всяком случае известно, что важную роль при этом играют не только свойства ВИЧ и его конкретных штаммов, но, прежде всего, гистогенез и особенности биологии и физиологии инфицируемых клеток. Это связано с существованием типов клеток перmissивных и малоpermissивных в отношении репродуктивной ВИЧ-инфекции.

В частности, в CD4+лимфоцитах могут иметь место все три типа инфекции, которые могут трансформироваться одна в другую. В абсолютном большинстве случаев первоначально, до интеграции генома ВИЧ в клеточную ДНК, инфекция протекает по репродуктивному, реже - по персистентному типу. В макрофагах же инфекция протекает только по персистентному типу.

Вскоре происходит резкое снижение экспрессия генома, называемое "функциональной рестрикцией провируса" - оно приводит к конверсии репродуктивной (или персистентной) инфекции в латентную. Последний тип инфекции может продолжаться в течение многих месяцев или даже лет, на протяжении которых ВИЧ в форме провируса может сохраняться в неактивной форме в лимфоидных клетках.

Далее, на каком-то этапе развития латентной инфекции под влиянием ряда различных факторов (антигенная нагрузка, сопутствующая инфекция, влияние химических агентов, изменения температурного режима и др.), "пробуждающих" латентный провирус, может происходить конверсия - латентная инфекция трансформируется в персистентную и затем в репродуктивную инфекцию. Этот процесс, называющийся "реактивацией" провируса, знаменует резким повышением интенсивности репродукции ВИЧ (иногда - в тысячи раз) и, как правило, предопределяет конец латентного периода и начало клинической манифестации ВИЧ-инфекции.

При инфицировании же всех других типов клеток, малоpermissивных для репродукции ВИЧ, инфекция протекает только по персистентному или латентному типу, сопровождаясь развитием минимального цитопатического эффекта или протекая даже вовсе без

него.

Важно, что помимо прямого цитотоксического действия, репродукция ВИЧ может оказывать многокомпонентное патогенное действие, как на саму инфицированную клетку, так и на организм, в целом.

В основе патогенного воздействия ВИЧ на инфицированные клетки, в итоге, лежит токсическое действие продуктов экспрессии его генома на клеточные структуры и процессы жизнедеятельности этих клеток - в результате инфицированные клетки либо гибнут, либо утрачивают способность выполнять свои функции в должном объеме. Реализация такого действия может осуществляться посредством нескольких механизмов, среди которых ниже рассмотрены лишь важнейшие.

Важнейшим фактором, обеспечивающим прямую реализацию патогенного воздействия ВИЧ на клетки является гликопротеин gp120. Главной особенностью gp120 является его способность инициировать процесс гибели Т-х, происходящей в результате образования нежизнеспособных (погибающих в течение 3-7 дней) многоядерных синцитиев. Такие синцитии образуются при слиянии двух или нескольких инфицированных вирусом клеток, причем, фактором, инициирующим этот процесс, является гликопротеин gp120, молекулы которого регулярно появляются на поверхности инфицированных ВИЧ клеток.

С другой стороны, в N-концевой части трансмембранного белка gp41 локализован особый белок - "пептид слияния" (fusion peptide), играющий определяющую роль в процессе слияния оболочки вируса с оболочкой инфицируемой клетки и потому имеющий важнейшее значение в проявлении данного типа патогенного действия ВИЧ.

При встрече инфицированной клетки, на мембране которой присутствует gp120, со здоровой клеткой, обладающей рецепторами CD4, происходит связывание gp120 и CD4 и активизация белка gp41, ведущие к слиянию мембран этих клеток, а затем и к разрушению образовавшейся общей мембраны - цитоплазма этих клеток смешивается.

В итоге формируется двухядерный синцитий, на поверхности мембраны которого по-прежнему находятся молекулы gp120. В силу этого указанный синцитий, обреченный на гибель, в течение нескольких суток сохраняет способность к дальнейшему присоединению все новых и новых здоровых клеток и слиянию с ними - в итоге каждая инфицированная клетка может присоединить к себе и приводить к гибели несколько десятков и даже сотен других клеток иммунной системы. Это позволяет считать, что белок gp120 (совместно с белком gp41) выполняет функцию важного патогенного фактора, инициирующего развитие иммунологической недостаточности, обусловленной прогрессирующей Т-клеточной олигоцитемической иммунодепрессией.

Данный процесс весьма характерен для ВИЧ-инфекции и считается одним из основных механизмов гибели инфицированных клеток. При этом способ-



ность образовывать многоядерные синцитии является важнейшим патогенным свойством ВИЧ, а ее выраженность рассматривается как показатель патогенности этого вируса.

Другой механизм патогенного действия ВИЧ связан с воздействием вирусспецифических белков и, в первую очередь, gp120, на режимы апоптоза в иммунных клетках. Значение этого механизма довольно велико, поскольку доказано, что гибель значительной части инфицированных лимфоцитов (сопоставимой с числом этих клеток, погибающих путем образования синцитиев и значительно превышающей долю клеток, гибнущих из-за прямой вирусиндуцированной деструкции) происходит в силу стимуляции в них апоптоза, а интенсивность апоптотической гибели иммунных клеток прямо коррелирует с быстротой развития клинико-лабораторных показателей ВИЧ-инфекции.

Апоптозу подвергаются предварительно активированные лимфоциты, в основном несущие маркер клеток памяти CD45RO. Полагают, что одним из механизмов, повышающих их чувствительность к активационному апоптозу, может быть перекрестное связывание мембранных рецепторов CD4 с мембранным белком gp120 вируса. Инфицированные, но не активированные иммунные клетки менее чувствительны к индукции апоптоза - на стадии латентной инфекции апоптоз инфицированных клеток блокируется и они сохраняют жизнеспособность.

Здесь же надо отметить, что гликопротеин gp120, сам по себе, способен подавлять синтез белков, в том числе - иммуноглобулинов, и играть определенную роль в "ускользании" ВИЧ от антител, обеспечивающих "узнавание" вируса системой иммунитета. Вирусный белок p15 супрессирует продукцию Т-клетками интерлейкина-2 и гамма-интерферона.

Кроме того, в процессе репродукции ВИЧ в клетке образуются продукты, оказывающие прямое или опосредованное токсическое воздействие не только на саму клетку, где они продуцируются, но и на соседние с ней другие клетки. Такое воздействие может быть обусловлено аутоиммунными цитотоксическими реакциями, инфициаторами которых становятся именно некоторые вирусспецифические белки, а также модифицированные ими клеточные элементы.

И, наконец, поскольку интеграция сопровождается изменением структуры клеточной ДНК, следует признать наличие у ВИЧ свойств биологического мутагена. Интеграция носит случайный характер и выявить какую-либо закономерность в отношении расположения локуса встраивания провируса в геноме клетки не удастся. Однако, последствия такого действия ВИЧ в должной мере пока не исследованы.

Следует отметить и то, что патогенное действие ВИЧ направлено на клетки не только иммунной, но и нервной системы, а нейротропность является одной из важных характеристик этого вируса. При этом, проявления последней и особенности поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции имеют определенное сходство с нейропатогенным действием возбудителей

нейротропных медленных инфекций.

Проникая в ЦНС, ВИЧ последовательно инфицирует эндотелиоциты мозговых капилляров, нейроглиальные клетки и далее - нейроны. Это позволяет ему оказывать на клеточные элементы нервной системы патогенное воздействие, которое в зависимости от способа реализации может быть как прямым, так и опосредованным.

Репродуцируясь в этих клетках, ВИЧ может вызывать их гибель. Наряду с прямой деструкцией этих клеток, ВИЧ способен инициировать образование многоядерных синцитиев и симпластов, формирующихся, в основном, из инфицированных глиальных клеток, реже - из нейронов. Вызывая хроническую инфекцию без выраженного цитопатогенного эффекта, наиболее характерную для дендритных лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, глиальных клеток и нейронов, ВИЧ может приводить к сублетальному повреждению этих клеток и, тем самым, индуцировать в них апоптоз.

Развитие неврологических расстройств может быть связано и с нейротоксическим действием белка gp120, способного, вступая в конкурентные взаимоотношения с нейрорейкинами - белками, участвующими в процессах высшей нервной деятельности, замещать их, что считается одной из причин развития ВИЧ-ассоциированной деменции. Кроме того, синтезирующийся gp120 блокирует функцию олигодендроцитов, являющихся главными продуцентами миелина, приводя к демиелинизирующей (вакуолизирующей или спонгиозной) дегенерации ткани головного и спинного мозга. Наконец, связываясь с нейронами, он может нарушать функционирование кальциевых и других ионных каналов, а также влиять на нейротрансмиссивные процессы, в итоге приводя нейроны к гибели.

Опосредованное нейропатогенное действие ВИЧ отличается многокомпонентностью и реализуется посредством нескольких механизмов, включая: 1) обусловленное ВИЧ повреждение эндотелиоцитов, приводящее не только к нарушению функций гематоэнцефалического барьера, но и к нарушению микроциркуляции и свертываемости крови; 2) локально-нейротоксическое действие цитокинов и других физиологически активных веществ, продуцируемых находящимися в ткани мозга макрофагами, инфицированными ВИЧ; 3) обусловленное упомянутыми выше механизмами нарушения продукции нервными и глиальными клетками нейротрофинов - регуляторных белков нервной ткани; 4) цитотоксическое действие проникших через поврежденный гематоэнцефалический барьер и продуцируемых находящимися в пределах ЦНС плазматическими клетками антител к ВИЧ и аутоантител к модифицированным мозговым антигенам.

В итоге, прямое и опосредованное нейропатогенное действие ВИЧ приводит к развитию глубоких дистрофических процессов в ЦНС и ее обеднению нервными и глиальными клетками.

ВИЧ репродуцируется *in vitro* в нескольких кле-

точных линиях чувствительных к нему клеток разного гистогенеза, однако репродуктивная инфекция с четко выраженным цитопатогенным действием ВИЧ, как правило, наблюдается только при инфицировании Т-лимфоцитов. В производстве соответствующих диагностических реагентов широко используется метод культивирования ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в клетках клона CD4+лимфоцитов - Н9, полученного из лейкозных лимфоцитов. Реже для получения вируса и его отдельных компонентов с той же целью применяется метод культивации ВИЧ в монослойной культуре астроцитов, в которых вирус также хорошо размножается.

Из животных к ВИЧ-1 восприимчивы шимпанзе, однако вызвать у них заболевание, сходное с таковым у человека, не удается.

Касаясь отличий ВИЧ-1 и ВИЧ-2 отметим, что вирионы ВИЧ-2 меньше по диаметру - это связано с тем, что молекулы экстрамембранного протеина у ВИЧ-2 представлены не gp120, а белком gp105, имеющим меньшие размеры. В силу этого же ВИЧ-1 и ВИЧ-2 различаются по спектру используемых для проникновения в клетку хемокиновых рецепторов. И, наконец, длина вирионной РНК у ВИЧ-2 несколько больше, чем у ВИЧ-1, а вместо гена "vpr" имеется ген "vpx", продукт экспрессии которого, по-видимому, способен играть роль репрессора факторов патогенности вируса - инфекция, вызванная ВИЧ-2, характеризуется относительно менее агрессивным течением по сравнению с инфекцией, вызванной ВИЧ-1.

Сравнительно невысокая гомология структуры РНК у ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а также тот факт, что антигенное различие между этими вирусами не обеспечивает перекрестного иммунитета между ними позволяет считать, что каждый из них является самостоятельным биологическим видом. При этом по структуре генома и общности таксономических свойств ВИЧ-2 значительно ближе к вирусу иммунодефицита обезьян, чем к ВИЧ-1, а по серологическим свойствам он занимает промежуточное положение между ВИЧ-1 и ВИО.

В зависимости от структуры гена env различают несколько генетических групп (типов) ВИЧ-1, обозначаемых буквами М, О и Е. В пределах типа М выделяются субтипы, также называемые кладами и обозначаемые буквами от А до Н. Наиболее распространенным являлся субтип С, к которому относилось больше половины всех изолятов ВИЧ-1. Широко распространен и субтип Е. Прослеживается определенная географическая зависимость распространения отдельных субтипов ВИЧ. За последние годы стали появляться и рекомбинантные варианты вируса.

В геноме ВИЧ нет элементов, способных "исправлять" генетические ошибки, возникающие в процессе его экспрессии - частота их возникновения очень высока и составляет от 10 тыс до 100 тысяч на 1 ген за один цикл репродукции, а изменение структуры генома происходит в 5 раз быстрее, чем у вируса гриппа. Это свойство, позволяя вирусу выжить в инфицированном организме, обеспечивает ему эволюци-

онную устойчивость. Наряду с весьма консервативными участками, отличающимися высокой генетической стабильностью (gag, pol и vif), в геноме присутствуют участки подверженные изменчивости - это гены "rev" и, особенно, "env". Мутации этого гена закономерно ведут к антигенному дрейфу - к постоянному изменению антигенных свойств поверхностных белков вируса. Особенно вариабелен участок белка gp120, называемый "VS-петлей" - именно против него вырабатывается до 95% всех вируснейтрализующих антител.

Высокая генетическая изменчивость приводит к фенотипическому разнообразию свойств вируса в различных его изолятах. Последнее проявляется в том, что из организма даже одного больного могут быть выделены штаммы вируса, существенно отличающиеся друг от друга по биологическим и антигенным свойствам.

В зависимости от проявлений фенотипических различий, выделяют несколько критериальных признаков, характеризующих важнейшие штаммовые особенности ВИЧ. По скорости репродукции и инфекционности различают высокоинфекционные и быстро репродуцирующие (rapid/high) и низкоинфекционные и слаборепродуцирующиеся (slow/low) штаммы. По особенностям цитопатического действия различают 3 типа штаммов: а) слабо репродуцирующиеся и не способные к образованию синцития; б) быстро репродуцирующиеся, но не образующие синцитий и в) высоко реплицирующиеся, образующие синцитий. По преимущественному клеточному тропизму вирусов штаммы ВИЧ разделяют на лимфоцитотропные и моноцитотропные.

Выявление штаммовых различий изолятов ВИЧ может иметь не только эпидемиологическое, но и клинико-прогностическое значение, поскольку известно, что более прогрессивные формы ВИЧ-инфекции, как правило, обусловлены штаммами вируса, отличающимися более выраженным тропизмом к Т-хелперным лимфоцитам, способностью индуцировать синцитий и/или с высокой репродуктивной активностью.

За минувшие годы изменились взгляды на таксономию ВИЧ. Еще в 1986 г ВИЧ был включен в состав семейства Retroviridae как член подсемейства лентивирусов. Однако, в пересмотренной международной классификации ретровирусов (2004) вместо подсемейства лентивирусов был сформирован одноименный род, к которому были отнесены оба вида ВИЧ, а также вирусы иммунодефицитов животных.

Вопросы филогении ВИЧ и его происхождения все еще не решены. Первоначально, Р.Галло предположил, что филогенетический предок ВИЧ, как и другие экзогенные ретровирусы, происходящими из обособившихся генов млекопитающих, трансформировался в какой-то видоизмененный вирус, из которого впоследствии и сформировался ВИЧ. Это означало, что предшественники ВИЧ имели "чисто" человеческое происхождение и издавна циркулировали среди людей. Однако, эта гипотеза не объясняла, почему это заболевание приобрело характер глобальной

эпидемии лишь в последней четверти XX века.

Наибольшее число сторонников имеет гипотеза Л.Монтанье, согласно которой ВИЧ ближе к "медленным" вирусам и, скорее всего, имеет "обезьянье" происхождение. Сегодня она косвенно подтверждается данными, позволяющими полагать, что предок ВИЧ зародился на территории Африки и вероятно долгое время циркулировал в популяции обезьян, а затем каким-то образом (по-видимому, благодаря мутациям) обрел способность инфицировать человека, вызывая у него тяжелое заболевание.

И, хотя, дискуссия о происхождении ВИЧ продолжается, основываясь на результатах проведенных за последние годы исследований, можно полагать, ВИЧ является непосредственным потомком

ретровируса обезьян, циркулировавшего на африканском континенте только в популяции приматов. Впоследствии, обретя патогенность в отношении человека, проник в людскую популяцию. При этом, возможность преодолеть межвидовой барьер, по всей вероятности, ему обеспечили, с одной стороны, мутации и случайные рекомбинации генетического материала с ретровирусами человека и близкородственными вирусами животных, а с другой стороны - какие-то, пока не ясные, изменения в окружающей природно-социальной среде.

*А.А.Кадырова, М.К.Мамедов*  
*Республиканский центр по борьбе со СПИД,*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

---