

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 1, 2008 г.

**Обзоры**

*М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*

**3** О проблеме вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц

*Ф.А.Кулиев, К.Х.Захидова, С.С.Алиева*

**7** Патогенетические аспекты диагностики и фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью

*Ф.К.Алиева, А.Ф.Амирова*

**12** Современные аспекты неудач после экстракорпорального оплодотворения

**Оригинальные статьи**

*Ф.Р.Махмудов*

**16** Цитокиновый статус у больных с тяжелым течением рецидивирующего генитального герпеса

*Э.М.Агаев*

**19** Клиническая оценка противорецидивной антиаритмической терапии диуманкалом-форте

*Е.С.Кипарисова, Л.М.Гусейнова*

**22** Влияние комплексного лечения на синдром периферической вегетативной недостаточности

*Г.А.Кязимов, Н.С. Никитина*

**25** Изучение острой токсичности препарата "Нафталановое масло в микрокапсулах"

*И.М.Фарез*

**27** Оценка медико-социальной значимости зубочелюстных аномалий среди детей г.Баку

*М.Т.Мейбалиев*

**31** Патология беременных в условиях с различной степенью загрязнения атмосферного воздуха

*А.А.Солтанов*

**36** Рак легкого у городских и сельских жителей Азербайджанской Республики

*П.К.Казымбет, З.Х.Мажитова, Г.Т.Аталыкова*

**39** Содержание радионуклидов в моче у детей

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

**41** Клинико-патогенетические особенности течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у больных туберкулезом легких

*Г.А.Акперова*

**43** Распространение наследственных заболеваний системы крови в Муганской зоне Азербайджана

*Х.И.Ибрагимли, Г.Г.Садыгова*

**46** Современная характеристика стоматологической заболеваемости студентов

**Краткие сообщения**

*А.Н.Талыбзаде, Р.А.Ахмедов*

**49** Итоги и перспективы изучения природных очагов чумы в Азербайджане (сообщение 1)

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

**51** Вторичные инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц - потребителей инъекционных наркотиков

*С.А.Курбанова, Э.Ш.Абасов, М.К.Мамедов*

**53** Клиническая активность ревматоидного артрита и репликативные герпетические инфекции

**История биомедицины**

**55** К 150-летию клеточной теории иммунитета

**61** К 100-летию открытия вируса полиомиелита

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 1, 2008

**Reviews**

*M.Mamedov, A.Kadyrova*

**3** Concerning problems of secondary infections among HIV-infected persons

*F.Kuliyev, K.Zakhidova, S.Aliyeva*

**7** Pathogenetic aspects of diagnostics and pharmacotherapy patients with chronic heart failure

*F.Aliyeva, A.Amirova*

**12** Modern aspects of failures after in-vitro fertilisation

**Original articles**

*F.Makhmudov*

**16** Cytokines status at patients with heavy relapsing genital herpes

*E.M.Agayev*

**19** Clinical assessments of antirelapse antiarrhythmic therapy of diumancal-forте

*E.Kiparisova, L.Guseynova*

**22** Influence of complex treatment to the peripheral vegetative deficiency syndrome

*H.Kazimov, N.Nikitina*

**25** Studying of acute toxicity of the "Naftalan oil in micro capsules" preparation

*I.Farez*

**27** Estimation of the medico-social importance of tooth-jaw anomalies among children of Baku

*M.T.Meybaliyev*

**31** Pathology of pregnant women in conditions with the various degree of pollution of atmospheric air

*A.Soltanov*

**36** Lung cancer in population of cities and villages of Azerbaijan Republic

*P.Kazymbet, Z.Mazitova, G.Atalaykova*

**39** The study of the impact radio nuclides in urine of the children

*N.Rzayeva, E.Mamedbekov, F.Mamedyarova, L.Kazimova, M.Mamedov, Y.Sikhaliyev, A.Dadasheva*

**41** Clinic and pathogenic peculiarities of hepatitis B and C viral infections course at lung tuberculosis patients

*G.Akbarova*

**43** Distribution of hereditary diseases of blood's system in Mugan zone of Azerbaijan

*Kh.Ibragimlyi, G.Sadigova*

**46** Modern characteristics of dental morbidity among students

**Brief communications**

*A.Talibzadeh, R.Akhmedov*

**49** The results and perspectives of investigations of the plague natural foci in Azerbaijan (communication 1)

*A.Kadyrova, A.Dadasheva, M.Mamedov*

**51** Secondary infections among HIV-infected injectious narcotic drug users

*S.Kurbanova, E.Abasov, M.Mamedov*

**53** Clinical activity of rheumatoid arthritis and replicative herpetic infections

**History of biomedicine**

**55** To 125-th anniversary of cellular theory of immunity

**61** To 100-th anniversary of poliomyelitis virus identification

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### О проблеме вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц

М.К.Мамедов, А.А.Кадырова

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

Немногим более четверти века назад на мировой арене появилось новое заболевание, получившее название синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Всего за 5 лет изучения СПИД'а было установлено, что его основной причиной является развитие у больных прогрессирующей иммунологической недостаточности, непосредственно обусловленной инфекцией, вызванной особым вирусом, названным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В то же время, было доказано, что СПИД не является самостоятельной нозологической формой, а включает в себя множество симптомокомплексов, формирующих у инфицированных ВИЧ лиц ряд клинически неоднородных заболеваний. Учитывая, что общим для них является их развитие на фоне инфекции, вызванной ВИЧ, уже более двадцати лет их объединяют под рубрикой "ВИЧ-инфекция и ассоциированные с ней заболевания" [1, 7].

Масштабы потенциальной опасности ВИЧ-инфекции для человечества и необходимость консолидации усилий всего мирового сообщества на борьбу с ней были осознаны достаточно быстро. Уже в конце 1986 г. ВОЗ приняла Глобальную программу борьбы с ВИЧ-инфекцией, а десятки международных и неправительственных организаций начали регулярно выделять немалые целевые ассигнования на борьбу с ней. Однако за 20 лет претворения в жизнь этих программ удалось лишь замедлить, но не остановить распространение эпидемического процесса, в который до сих пор ежегодно вовлекаются миллионы взрослых и детей. Только по официальным оценкам ВОЗ, в 2007 г. мире проживало более 30 млн ВИЧ-инфицированных лиц, среди которых было более 3 млн детей [19].

При этом, считается, что реальное число ВИЧ-инфицированных лиц в несколько раз превосходит эти показатели [4].

Складывающаяся ситуация ставит на повестку дня вполне закономерный вопрос - почему все ранее испытанные и до сих пор оказывавшиеся весьма действенными в отношении многих других инфекций профилактические и противоэпидемические мероприятия, а также все усилия мирового сообщества не принесли желаемого результата? Однозначно ответить на этот вопрос достаточно сложно, хотя сегодня известен комплекс особенностей ВИЧ-инфекции, благодаря которым ВИЧ-инфекция занимает исключительное место во всей ин-

фекционной патологии человека. Ниже мы лишь назовем важнейшие из этих особенностей.

Во-первых, ВИЧ способен распространяться тремя основными путями: трансфузионным, половым и "вертикальным". Это существенно затрудняет локализацию инфекции, особенно, в отношении передачи ВИЧ от матерей новорожденным. Во-вторых, инфекция отличается продолжительным латентным периодом, что препятствует применению обсервационно-карантинных мер, а неизолированные ВИЧ-инфицированные лица остаются потенциальными источниками инфекции. В-третьих, ВИЧ отличает необычайно высокая скорость изменчивости, в силу которой формирование специфического протективного иммунного ответа постоянно "отстает" от процесса изменения антигенных свойств вируса - в итоге иммунная система оказывается не способной реально тормозить развитие инфекционного процесса. И, наконец, в-четвертых, развитие ВИЧ-инфекции сопровождается прогрессирующим поражением иммунной системы, которая в результате утрачивает способность обеспечивать иммунологический "надзор". Последнее проявляется в том, что на фоне развития ВИЧ-инфекции происходит нарастающее повышение частоты развития вторичных инфекций и возникновения злокачественных опухолей [2, 15].

Отмеченные выше и целый ряд других обстоятельств не оставляют сомнений в том, что актуальность проблемы ВИЧ-инфекции сохраняется на высоком уровне, а сама ВИЧ-инфекция и ассоциированные с ней заболевания должны рассматриваться как объекты, нуждающиеся в дальнейшем исследовании.

Судя по высказываниям ведущих экспертов в области ВИЧ-инфекции, наиболее значимыми научными направлениями, разрабатываемыми в границах этой проблемы, сегодня представляются: углубленное изучение биологии ВИЧ и механизмов его патогенного воздействия на организм; дальнейшее совершенствование системы эпидемиологического надзора и организации необходимого комплекса профилактических мероприятий, легко адаптируемого к различным социально-экономическим условиям; совершенствование методов и средств социальной профилактики ВИЧ-инфекции; дальнейшая оптимизация подходов к проведению этиотропной терапии и последовательное повышение ее эффективности; создание высокоэффективных вакцин против ВИЧ-инфекции, а также по-

Таблица. Группы вторичных инфекций, регулярно развивающихся у ВИЧ-инфицированных лиц

Группы инфекций	Причина возникновения у ВИЧ-инфицированных лиц	Патогенность возбудителей
I	Наличие иммунодефицита и угнетения противоинфекционной резистентности	Условно-патогенные
II		
III	Общность путей передачи с ВИЧ а) полового; б) трансфузионного	Патогенные

вышение эффективности методов профилактики вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц и совершенствование подходов к их лечению [19].

И, именно, последняя область проблемы ВИЧ-инфекции, имеющая важное научно-практическое значение, привлекла наше внимание и побудила в данном сообщении кратко охарактеризовать проблему вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных и затронуть перспективы ее дальнейшего исследования.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что клинические проявления манифестации ВИЧ-инфекции всецело определяются наличием у пациентов тех или иных осложнений (вторичных патологических процессов), среди которых ведущее место принадлежит патологическим процессам, обусловленным инфекционными агентами - вирусами, бактериями, грибами и простейшими [1, 4].

Инфекционные осложнения ВИЧ-инфекции (по существу, вторичные инфекции) формируют наиболее значимый в клиническом отношении компонент комплекса внешних признаков текущей ВИЧ-инфекции, проявляющийся у абсолютного большинства лиц, инфицированных ВИЧ, не только на поздних, но и зачастую на ранних стадиях клинической манифестации ВИЧ-инфекции.

Поскольку единая классификация вторичных инфекций, регулярно развивающихся у ВИЧ-инфицированных лиц, все еще не разработана, ранее мы предложили эти инфекции, в зависимости от степени патогенности возбудителей и причин высокой частоты возникновения у ВИЧ-инфицированных лиц, условно подразделить на 3 группы [10], представленные в таблице.

В то же время, исходя из частоты регистрации этих инфекционных заболеваний, можно выделить инфекции, регистрируемые с высокой частотой и инфекции, регистрируемые лишь эпизодически. Очевидно, что возбудителями последних у ВИЧ-инфицированных лиц могут быть любые патогенные микроорганизмы, способные вызывать заболевания у здоровых (иммунокомпетентных) лиц. Данный факт позволяет, не останавливаясь на перечне этих возбудителей, сосредоточить внимание на инфекциях, регистрируемых у ВИЧ-инфицированных лиц с очень высокой частотой.

Рассматривая причины и основные закономерности развития вторичных инфекций и их клинико-патогенетическое значение у ВИЧ-инфицированных лиц, мы воспользуемся принципами приведенной выше классификации.

К I группе отнесены вторичные инфекции, вызван-

ные условно-патогенными возбудителями, способными индуцировать заболевания только в определенных условиях, благоприятствующих реализации их патогенного потенциала. Эту группу инфекций объединяют под названием "оппортунистических инфекций" (ОИ).

Решающей предпосылкой для возникновения ОИ является наличие у ВИЧ-инфицированных лиц прогрессирующего иммунодефицита и снижения противоинфекционной резистентности, поскольку для лиц с нормальной иммунологической реактивностью возбудители ОИ практически безопасны.

ОИ представляют наиболее частое и наиболее типичное проявление ВИЧ-инфекции и отмечаются на всех фазах ее развития - на протяжении ранней, промежуточной, поздней и терминальной стадий клинически манифестной ВИЧ-инфекции они выявляются в среднем в 40%, 85%, 95% и 100% случаев, соответственно.

До настоящего времени описан целый ряд этиологически обособленных ОИ. Вместе с тем, спектр ОИ, выявляемых у конкретных ВИЧ-инфицированных лиц, во многом зависит не только от выраженности у них иммунологической недостаточности, но и от географо-экологических особенностей территорий, на которых эти лица проживают. Так, если в США и Европе преобладают бактериальные инфекции, то в южных широтах чаще наблюдаются токсоплазмоз, гистоплазмоз, криптококкоз, стронгилоидоз и другие гельминтозы.

Одной из типичных для ВИЧ-инфекции ОИ является пневмоцистоз - инфекция, вызванная дрожжевыми грибами, относящимися к классу бластомицетов (прежде эти микроорганизмы относили к простейшим). Возбудитель - пневмоциты, впервые были описаны как разновидность трипаносом бразильцем К.Шагасом в легких морской свинки в 1909 г и итальянцем Д.Карини в легких крысы в 1910 г. В 1912 г М.Делано и П.Делано показали этиологическую обособленность этого микроорганизма, назвав его *Pneumocystis carinii* (их принадлежность к аскомицетам доказана лишь в 1988 г).

Пневмоцисты впервые были обнаружены у человека (у недоношенных детей) в 1942 г. До начала 80-х гг. XX в были описаны лишь единичные случаи этиологически связанных с пневмоцистами интерстициальных пневмоний, причем лишь у лиц с ослабленным иммунитетом (у людей с нормальной реактивностью пневмоцисты являются резидентными микроорганизмами респираторного тракта). На фоне иммунодепрессии пневмоцисты начинают ускоренно пролиферировать и закрывают просвет альвеол, вызывая

легочную недостаточность. В 2001 г было показано что у человека заболевания вызываются не *P.carinii* (последние выявляются только у грызунов), а другим видом этого гриба - *P.jiroveci*.

Клинические проявления пневмоцистоза зависят от состояния иммунной системы ВИЧ-инфицированного больного. При выраженном иммунодефиците он развивается очень быстро и сопровождается прогрессирующим нарастанием легочно-сердечной недостаточности, приводящей к 10-20% смертности больных. Однако наиболее частой вторичной инфекцией у ВИЧ-инфицированных является кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida*, и в частности, *Candida albicans*, определенные клинические формы которого (например, кандидозный эзофагит) считаются значимыми для определения стадии ВИЧ-инфекции.

Во II группу включены вторичные инфекции, вызванные патогенными возбудителями, которые, в принципе, способны индуцировать развитие заболеваний и у иммунокомпетентных лиц, т.е. имеющих нормальный иммунологический статус, но несравненно чаще встречаются у иммунокомпрометированных лиц, и в том числе, у ВИЧ-инфицированных лиц. Иными словами, в основе более частого развития этих инфекций у ВИЧ-позитивных лиц также лежит резкое снижение у последних противoinфекционной резистентности.

Говоря об инфекциях этой группы, следует иметь ввиду, что часть из них является результатом инфицирования ВИЧ-позитивных лиц *de novo* - в этих случаях такие инфекции становятся сопутствующими. К таковым могут быть отнесены некоторые кишечные инфекции, инфекции, протекающие с поражением кожно-слизистых покровов, а также глистные инвазии. В то же время, развитие других инфекций данной группы является прямым следствием активации хронических и реактивации латентно-персистирующих инфекций, "приобретенных" задолго до заражения ВИЧ. Типичным примером последних может послужить клинически манифестирующаяся цитомегаловирусная инфекция, наличие которой у данного индивидуума, уже само по себе, косвенно указывает на высокую вероятность наличия у него иммунодефицита, в том числе, обусловленного ВИЧ-инфекцией.

Наиболее распространенной из инфекций, отнесенных нами ко II группе, является инфекция, вызванная микобактериями туберкулеза - она отмечена, в среднем, у 10% больных СПИД в европейских странах и у 40% - в слаборазвитых странах. Более того, именно развитие туберкулеза становится одной из ведущих непосредственных причин смерти ВИЧ-инфицированных лиц.

Туберкулезная инфекция не может быть однозначно отнесена к числу ОИ из-за наличия у этих микобактерий достаточно высокой патогенности и, соответственно, способности вызывать заболевание у иммунокомпетентных лиц. В то же время, известно, что развитие обусловленного ими заболевания во многом зависит от состояния иммунной системы - у лиц с нормальной иммунологической реактивностью может иметь место длительная (многолетняя) субклиническая персистенция этих бактерий. При инфицировании таких

лиц ВИЧ происходит быстрая активация возбудителя и развитие быстро прогрессирующей клинически манифестной формы заболевания. С другой стороны, заражение туберкулезом ВИЧ-инфицированных людей почти всегда приводит к развитию активного туберкулеза.

В основе несравненно частого развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, по сравнению с иммунокомпетентными людьми, лежит не только формирование у них иммунологической недостаточности, приводящей к формированию в организме условий, благоприятствующих размножению проникших в организм (или персистирующих в нем) микобактерий. Главной причиной, вероятно, является то, что за последние 15 лет заболеваемость туберкулезом в мире значительно возросла, обретая характер важной проблемы глобального масштаба - еще в 1993 г ВОЗ объявила о начавшейся пандемии туберкулеза, а сегодня в мире насчитывается порядка 100 млн больных туберкулезом легких и других органов [11].

Приняв во внимание оба отмеченных обстоятельства, легко понять причины отмечаемой во многих странах высокой и неуклонно повышающейся частоты случаев сочетанного инфицирования взрослых и детей возбудителями туберкулеза - согласно имеющимся в литературе данным, среди ВИЧ-инфицированных лиц ежегодный риск развития туберкулеза составляет, в среднем, 80%, в то время, как риск заболевания им на протяжении всей жизни для ВИЧ-негативных достигает лишь 5-10%.

И, наконец, к III группе отнесены инфекции, более частое развитие которых у ВИЧ-инфицированных лиц обусловлено не наличием у последних иммунодепрессии, а общностью путей передачи их возбудителей и ВИЧ и, соответственно, общностью механизмов инфицирования этими возбудителями и ВИЧ [3, 17].

Приняв во внимание способность ВИЧ передаваться как половым, так и трансфузионным путем, к этой группе должны быть отнесены, с одной стороны, инфекции, передаваемые половым путем, а с другой стороны, инфекции, передаваемые трансфузионным (парентеральным) путями. Типичной инфекцией, передаваемой половым путем и подлежащей во многих странах строгому эпидемиологическому надзору, является сифилис, а наиболее распространенной ныне инфекцией, передаваемой трансфузионным путем, является инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС) [20]. Поскольку инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), может передаваться как половым, так и трансфузионным путями, она может быть причислена к любой из этих двух подгрупп [14].

Очевидно, что развитие инфекций этой группы может быть результатом как коинфицирования (если инфицирование произошло одновременно с инфицированием ВИЧ), так и суперинфицирования (если инфицирование произошло уже после заражения ВИЧ). Однако, большинство исследователей главенствующим в развитии смешанных ВИЧ/ВГС- и ВИЧ/ВГВ-инфекций считают именно коинфицирование. Это ставит под сомнение обоснованность рассмотрения ВГВ- и ВГС-инфекций в качестве вторич-



ных инфекций и побуждает выделить их в отдельную группу инфекций, являющихся своеобразными "сателлитными" инфекциями, с высокой частотой сопутствующими ВИЧ-инфекции.

Высокая частота сочетания ВИЧ-инфекции с инфекциями, вызванными ВГВ и, особенно, ВГС, помимо общности механизмов инфицирования этими вирусами и, соответственно, сходством состава групп населения с высоким риском инфицирования во многом обусловлена широким распространением этих инфекций во всем мире. Значение этого фактора становится наиболее важным в тех регионах, где эндемичность ВГВ- и ВГС-инфекций наиболее высока.

Характеризуя особенности распространения среди ВИЧ-позитивных лиц вторичных инфекций, относящихся ко II и III группам приведенной выше классификации, нельзя не отметить, что у немалой части указанного контингента лиц эти инфекции сочетаются друг с другом в различных комбинациях.

Так, к примеру, по имеющимся у нас данным, отражающим результаты обследования 1320 ВИЧ-инфицированных лиц, находившихся на учете в Республиканском Центре по борьбе со СПИД Минздрава Азербайджанской Республики (по состоянию на 31.12.2007), возбудителями гепатита В, гепатита С, сифилиса и туберкулеза оказались инфицированными 866 (65,6%) человек. При этом, по частоте регистрации первое место заняла ВГС-инфекция - в общей сложности антитела к ВГС были выявлены у 765 (58,0%) ВИЧ-инфицированных лиц и, в том числе, у 279 (21,1%) человек в сочетании с маркерами инфицирования ВГВ, сифилиса и туберкулеза. Второе место оказалось у туберкулеза - в общей сложности он был выявлен у 194 (14,7%) ВИЧ-инфицированных лиц и, в том числе, у 137 (10,4%) в сочетании с маркерами инфицирования ВГС, ВГВ и сифилиса. Третье и четвертое место заняли вирусный гепатит В и сифилис - в общей сложности их возбудителями было инфицировано 135 (10,2%) и 108 (8,2%) ВИЧ-позитивных лиц, соответственно [8, 9, 18].

Учитывая, что именно развитие вторичных инфекций предопределяет особенности большинства клинических проявлений ВИЧ-инфекции, а их прогрессирование в итоге становится непосредственной причиной смерти большинства больных СПИД, приходится признать важное практическое значение информации о наличии у ВИЧ-инфицированных лиц тех или иных вторичных инфекций и об этиологической структуре этих инфекций.

Выявление клинических проявлений соответствующих вторичных инфекций требует обязательно включения в программы лечения таких пациентов средств этиотропной терапии с необходимой направленностью действия. Однако их корректное использование становится возможным лишь после определения точного нозологического и, главное, этиологического диагноза вторичной инфекции.

Следует отметить, что течение инфекционной патологии на фоне иммунной недостаточности, как правило, отличается значительным патоморфозом клинической картины. Полиморфизм клинической

картины усиливается и за счет частого одновременно-го развития у одного пациента двух и более различных инфекций, а также из-за нередкой смены одной инфекции другой. Очевидно, что в этих условиях первостепенное значение приобретает рационально проведенное лабораторное обследование пациентов с использованием всех доступных методов диагностики.

Важность последнего очевидна и в отношении ВИЧ-инфицированных, находящихся на доклинической стадии развития, поскольку, имея представление о спектре резидентной флоры их организма, возможно с той или иной степенью вероятности прогнозировать развитие в будущем вторичных инфекций. Более того, располагая такой информацией, можно осуществлять и направленную профилактику развития и генерализации таких инфекций, назначая пациентам соответствующие этиотропные лекарственные препараты [13].

В заключение уместно заметить, что проблема инфекционных осложнений ВИЧ-инфекции, по всей вероятности, сохранит актуальность и в обозримом будущем. И вот почему.

Распространение ВИЧ-инфекции уже привело к формированию в мире многомиллионной популяции иммунокомпрометированных лиц, представители которой в несравненно большей степени подвержены риску развития тяжелых, трудно поддающихся лечению форм инфекционных заболеваний с высокими показателями летальности. Кроме того, это создает условия для распространения некоторых инфекций, уже "забытых" в отдельных регионах. Так, к примеру в Танзанию, где более 10% населения инфицировано ВИЧ, "вернулась" проказа [12].

Это же обстоятельство "открывает" ворота для проникновения в людскую популяцию возбудителей ОИ, которые в иммунодефицитной популяции могут обрести способность не только вызывать заболевания, но и конкурировать в эпидемических цепочках с другими патогенными агентами человека [5].

Расширение возможности циркуляции условно-патогенных возбудителей в иммунодефицитной популяции сопровождается частыми их пассажами в процессе поддержания эпидемиологической цепочки, что может приводить и к повышению их патогенности и, соответственно, риску их последующего проникновения в организм иммунокомпетентных лиц. Реальность такой возможности уже подтверждается данными о том, что в последние годы в разных странах мира среди иммунокомпетентных людей все чаще выявляется как пневмоцистоз, так и эстрапульмонарный криптококкоз. О том, насколько иммунодефицит расширяет возможности колонизации организма различными микроорганизмами, могут свидетельствовать и отдельные сообщения о заболеваниях у ВИЧ-инфицированных лиц, вызванных непатогенными микроорганизмами и, даже, водорослями [7].

И, наконец, в экспериментальных наблюдениях продемонстрирована возможность снижения на фоне иммунодефицита видовой специфичности инфицирования вирусами. Поэтому обсуждается степень риска обретения патогенности для человека вирусом птичьего гриппа за счет его мутирования, но часто

упускается возможность его проникновения в организм иммунокомпрометированных лиц. Между тем, такая возможность все же существует - однажды инфицировав человека, такой вирус может обрести рецепторы клеток человека и стать патогенным для него эпигенетическим путем [6].

Таким образом, изложенные выше данные и теоретические выкладки не оставляют сомнений в том, что проблема вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц отнюдь не исчерпана, а дальнейшее ее изучение несомненно может принести существенную пользу в деле борьбы с ВИЧ-инфекцией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция. Элиста: АПП Джангар, 2006, 224 с.; 2. Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция. М.: Олимпия-Press, 2006, 240 с.; 3. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. Под ред. И.Ерамова, С.Матич, М.Мюнз. Европейское региональное бюро ВОЗ. Копенгаген, 2006, 27 с.; 4. Гранитов В.М. ВИЧ-инфекция/СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003, 120 с.; 5. Кадырова А.А. - Инфекция и иммунитет (Баку), 2008, N.1, с.18-24; 6. Кадырова А.А., Мамедов М.К. - Биомедицина, 2006, N.1, с.4-10; 7. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.3-11; 8. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.123-126; 9. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. - В кн.: Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат-лы 7-й российской научно-практ. конференции. М.,

2007, с.35-36; 10. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Юзбашев Ф.П., Мамедов М.К. - Современные достижения азерб. медицины, 2008, N.1, с. 23-26; 11. Лукас С., Нельсон М. - В кн.: Туберкулез. Патогенез, защита, контроль. Под ред. Б.Блума. М.: Медицина, 2002, с.543-555; 12. Мамедов М.К. - Биомедицина, 2006, N.1, с.41-47; 13. Мамедов М.К., Кадырова А.А. - Биомедицина, 2007, N.2, с.35-40; 14. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. - Экоэнергетика, 2006, N.2, с.42-45; 15. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. - Биомедицина, 2007, N.4, с.9-16; 16. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М. - Биомедицина, 2007, N.2, с.8-12; 17. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Таги-заде Р.К., Дадашева А.Э. - Современ. достижения азербайджанской медицины, 2006, N.1, с.3-10; 18. Kadiyova A.A., Almamedova E.A., Mamedlee F.M. - Azerb.J.Oncology, 2007, N.1, p.89; 19. Wasmuth J., Rockstroh J. - In: HIV Medicine. Paris: Flying Publisher, 2005, p.487-507; 20. Weis N. - Clinical Infectious Diseases, 2006, v.42, p.1481-1487.

#### SUMMARY

**Concerning problems of secondary infections among HIV-infected persons**  
**M.Mamedov, A.Kadiyova**

*The review is devoted to problem of secondary infections regularly registered among HIV-infected persons and contains brief epidemiologic characteristics and classification of secondary infections mainly spread at HIV-infected persons and information reflected wide spreading viral hepatitis and tuberculosis among those persons including HIV-infected persons living in Azerbaijan.*

Поступила 27.11.2007

## Патогенетические аспекты диагностики и фармакотерапии больных хронической сердечной недостаточностью

**Ф.А.Кулиев, К.Х.Захидова, С.С.Алиева**

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой современной кардиологии. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в лечении больных с ХСН, смертность от этого осложнения сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

В Европе зарегистрировано около 10 млн больных с симптомной ХСН, в США - почти 5 млн. Принято считать, что больных с бессимптомной дисфункцией миокарда примерно столько же, сколько с симптомной ХСН. Каждый второй больной с ХСН умирает в течение 4 лет, а среди больных с тяжелой ХСН в течение года умирает более 50%. Больные с бессимптомной дисфункцией миокарда имеют отдаленный прогноз.

Среди этиологических факторов сердечной недостаточности первое место в Европе занимают дисфункции миокарда, далее - аритмии, поражения клапанов сердца, заболевания перикарда и более редкие причины: анемии, дисфункции почек и щитовидной железы, прием препаратов кардиодепрессантов.

У больных старше 75 лет основной причиной систолической дисфункции миокарда являются ИБС, перенесенный инфаркт миокарда. Среди причин диастолической дисфункции важное место занимает систолическая артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда, потеря клеток и фиброз миокарда [1, 2, 3].

В зависимости от особенностей внутрисердечной гемодинамики и приспособительных механизмов, причины сердечной недостаточности (СН) можно разделить на три группы: перегрузка сердца давлением (при аортальном и митральном стенозе), перегрузка сердца объемом (при недостаточности аортального и митрального клапанов), непосредственное поражение миокарда (кардиомиопатии, миокардиты, ИБС, сахарный диабет).

Крупные эпидемиологические исследования такие как и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) продемонстрировали прямую зависимость между СД, ИБС и СН [1,

2, 3, 4, 5]. Они позволили выработать новую стратегию снижения сердечно-сосудистого риска при СД. При ХСН наличие ИНСД заметно ухудшает прогноз у пациентов с СД и достаточно сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка - (ЛЖ) более 38-46% и при систолическом АД более 120 мм рт.ст. - на 42%. При низкой ФВ и гипотонии неблагоприятный прогноз определяется выраженностью ХСН, а не ИНСД.

При СД миокард поражается независимо от наличия атеросклероза коронарных артерий (диабетическая кардиомиопатия). По данным Фремингемского исследования, риск развития ХСН в 2,4 раза выше, чем у мужчин, и в 5,1 раза выше у женщин, страдающих СД-2-го типа [5, 6, 7]. Относительный риск развития сердечной недостаточности при СД-2-го типа превышает относительный риск появления ХСН при артериальной гипертензии, ожирении, гиподинамии, курении и клапанных пороках [6]. Почти 40% больных СД-2-го типа умирают в течение 1 года после первой госпитализации по поводу ХСН [6, 7].

Отягчающее действие СД-2-го типа на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов. Во-первых, это группа факторов сердечно-сосудистого риска, входящих в синдром инсулинорезистентности: дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и воспаление [6, 8]. Во-вторых, СД способствует развитию коронарного атеросклероза и реализует отрицательное влияние на ХСН через прогрессирование ИБС [8]. В третьих, СД-2-го типа предрасполагает к развитию сердечной недостаточности через наличие специфической диабетической кардиомиопатии [6, 7, 8]. Последнюю связывают с диабетической микроангиопатией, метаболическими нарушениями и фиброзом [8]. В то же время, на аутопсии у пациентов с СД и СН выявляли неизмененные коронарные артерии и клапаны сердца. В дальнейших исследованиях доказано наличие как систолической, так и диастолической дисфункции у пациентов с СД без признаков МБС [8]. Как было указано выше, другие авторы указывают на наличие диабетической кардиомиопатии [5, 6]. После интенсивного изучения этого вопроса исследователи пришли к мнению, что ведущей причиной развития СН при СД служит все же ИБС, а не диабетическая кардиомиопатия [6, 8]. Однако, по данным других источников, этот вопрос окончательно не решен [6].

В настоящее время доказано, что примерно в 50% всех случаев ХСН в ее основе лежит диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) [1, 5, 9]. Чаще наблюдается сочетание ДДЛЖ с той или иной степенью систолической дисфункции. Кроме того, имеются данные о том, что ДДЛЖ может лучше коррелировать с прогнозом в отношении выживаемости пациентов и динамики симптомов ХСН, чем традиционные показатели систолической функции [9]. В то же время, ДДЛЖ приводит к ухудшению центральной гемодинамики и может способствовать прогрессированию систолической сердечной недостаточности [1, 5, 9]. Это делает актуальной проблему медикаментозной коррекции ДДЛЖ. Однако, методы коррекции ДДЛЖ не разработаны, так как результаты исследований в этом направлении противоречивы и не четкие [1]. В литературе имеются сведения о благоприят-

ном влиянии на прогноз жизни пациентов с ХСН с нарушениями диастолической функции ИАПФ [1, 9]. В то же время, другие авторы считают, что ИАПФ для коррекции ДДЛЖ менее эффективны и предпочитают  $\beta$ -блокаторы [1, 11, 12]. Другие клиницисты же предпочитают дают блокаторам рецепторов анготензина П [1, 5, 9].

Известно, что центр тяжести патогенеза ХСН переместился с гемодинамической концепции СН на нейроэндокринную [10, 11, 12, 13]. Но нейрогуморальный эффект ИАПФ в процессе длительной терапии ослабевает. По этой причине фармакотерапия ХСН должна быть основана на результатах доказательной медицины, являться долгосрочной и комбинированной, используемые дозы препаратов должны быть, по возможности, минимальными, сопровождаться улучшением качества жизни пациента, снижением ближайшей и отдаленной смертности [10, 11, 12, 13].

Одной из самых динамичных в организме является система реологических свойств крови, которая быстро реагирует на различные патологические состояния. Эти факторы играют определенную роль в развитии СН и аритмий. В настоящее время установлена важная роль синдрома пероксидации в развитии СН. Недавно было высказано предположение о том, что СН, сопровождающаяся гипоксией, вызывает активацию иммунной системы и воспалительную реакцию [14, 19]. В новой теории патогенеза ХСН иммунная активация и системное воспаление являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и самостоятельными независимыми факторами высокого сердечно-сосудистого риска [14, 15, 16]. Противовоспалительные цитокины (ПЦ), участвующие в развитии ХСН, продуцируются нейтрофилами, активированными лимфоцитами и моноцитами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками. Увеличение титров ФНО- $\alpha$  ассоциируется с широким спектром патофизиологических эффектов, вследствие ФНО- $\alpha$  опосредственной индукции генов факторов роста, экспрессии хемокинов, медиаторов и белков острой фазы воспаления. Изучение влияния цитокинов на прогрессирование ХСН с развитием синдрома кахексии послужило основанием для дефиниции ФНО- $\alpha$  как субстанции кахексии или "кахектина" [15, 16, 17, 18]. У больных с ХСН I-П ФК или с умеренной дисфункцией ЛЖ наблюдалось увеличение в крови содержания ПЦ. Считают, что избыточная их экспрессия стимулирует процессы гиперкоагуляции крови, развитие острых коронарных синдромов, формирование эндотелиальной и миокардиальной дисфункции, прогрессирование мышечной дистрофии. У больных с тяжелой СН значительно возрастает титр ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, хорошо коррелируя с содержанием в плазме крови повышенного уровня предсердного натрий-уретического пептида [21]. Влияние ПЦ на прогрессирование ХСН опосредуется их прямым кардиодепрессивным или повреждающим действием на кардиомиоциты и периферические ткани организма больного, моделированием активности нейрогормональных систем, а также модулированием выработки эндогенного оксида азота (НО) и ряда других факторов [19, 22]. Цитокин-индуцированный НО оказывает прямое

токсическое воздействие на миокард, стимулирует интерстициальный рост и фиброз, способствует геометрическому ремоделированию сердца и апоптозу, тем самым усугубляя тяжесть ХСН [22]. Установлено, что ФНО- $\alpha$ , индуцируя повышенную генерацию свободных радикалов, вызывает оксидативный стресс, ассоциируемый со степенью иммунных нарушений, интенсивностью апоптоза, с выраженностью эндотелиальной дисфункции и повышенным кардиоваскулярным риском смерти [14, 22]. Роль апоптоза в инициации и прогрессировании застойной СН в настоящее время активно изучается. Установлена тесная корреляционная взаимосвязь между застойной СН и высокими титрами в крови ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , с бессимптомной и симптомной дисфункцией ЛЖ, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом больных с ХСН III-IV ФК [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Повышение уровня в крови ПЦ, ассоциируемых с дисфункцией ЛЖ, с прогрессирующей застойной СН, многими учеными рассматривается как фактор эндотелиального повреждения и выраженной иммунной супрессии с высоким риском иммунодефицита [17, 18, 19, 23]. В то же время, не вполне ясно значение такой ассоциации.

В настоящее время патогенез ХСН должен рассматриваться с точки зрения новых теоретических представлений, которые диктуют необходимость разработки новых методов фармакологической коррекции ХСН с применением модуляторов активности нейрогормональной и цитокиновой систем. В патогенезе ишемической дисфункции ЛЖ, левожелудочковой сердечной недостаточности отводится роль метаболическим нейрогормональным нарушениям, в частности, гиперактивации симпатикоадреналовой системы, вследствие чего можно предположить, что наиболее эффективными фармакологическими средствами могут быть  $\beta$ -блокаторы, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II [18, 26]. Однако в литературе нет четких данных о влиянии вышеперечисленных препаратов на уровень ПЦ. В литературе имеются данные об ингибировании неселективного  $\beta$   $\alpha$ -адреноблокатора карведилола и синтеза ПЦ, в особенности ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6.

В последние годы в кардиологии для характеристики особенностей клинического течения постинфарктной дисфункции сердца, ассоциированной с левожелудочковой сердечной недостаточностью, вместе с клинико-функциональной диагностикой все шире используется анализ состояния иммунной системы. Однако, клиническое значение цитокиновых маркеров не вполне ясно. Литературные данные малочисленны и противоречивы. Цитокины, имеющие патофизиологическое значение в развитии ХСН, делятся на 2 класса: 1 класс - вазоконстрикторные цитокины (эндотелин-1 и большой эндотелин) и II класс - противовоспалительные "вазодепрессорные" цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) [19, 20, 23]. В то же время, в литературе имеется много данных о повышении уровня ФНО- $\alpha$  у больных с тяжелой СН, с острым инфарктом миокарда, с кардиогенным шоком (у последних также был высокий титр ИЛ-6, ИЛ-8). Большинство же клиницистов сходятся во мнении, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1  $\beta$  вызывают обратимое кардиодепрессивное действие, играют роль в поддержании тканевого гомеостаза, а в пато-

логических условиях они способны вызывать нарушения микроциркуляции, гиперкоагуляцию, гемодинамические расстройства и кахексию. В то же время, у больных с СН II-III ФК по NYHA титр молекул адгезии и ФНО- $\alpha$  оказывается низким [14]. По данным других клиницистов, напротив, выявлялась повышенная продукция ИЛ-6 и ИЛ-8 при острой и хронической СН, независимо от ее тяжести ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ассоциируется с худшим прогнозом жизни больных с СН [24]. Е. Моцлер и соавт. выявили корреляционную зависимость между уровнем ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с клинической симптоматикой дисфункции ЛЖ и выживаемостью больных с ХСН III-IV ФК [25]. В свою очередь повышение уровня цитокинов индуцирует генерацию свободных радикалов, интенсифицирует процессы апоптоза эндотелиоцитов, ингибирует синтез NO и эндотелия. По данным литературы, повышенный уровень ИЛ-2 в крови может быть обусловлен антигенной стимуляцией Th1. ИЛ-2 - ключевой фактор развития специфического иммунного ответа, запускающего пролиферацию и дифференцировку Т и В-лимфоцитов и цитотоксических клеток. ИЛ-2 является поздним цитокином. Роль ИЛ-2 в генезе СН неизвестна. Исследование АЛНАТ установило, что противцитоклиновые препараты неэффективны.

В настоящее время в литературе появились сообщения о возможности влияния различных медикаментозных программ на иммунное состояние больных с дисфункцией ЛЖ, отягощенной ХСН. Так, 6-и недельная терапия ИАПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут. снижала уровень ФНО- $\alpha$ , а в дозе 40 мг/сут. ингибировалась избыточная активация ИЛ-6, но не влияла на высокий титр ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8. Влияние других представителей ИАПФ на уровень цитокинов при ХСН не изучено.

В настоящее время активно обсуждается роль факторов в развитии фиброза: ишемии и реперфузии миокарда, активности ренин-ангиотензиновой системы состояния эндотелия, содержания катехоламинов, соматропинов [26, 27, 28, 29, 30, 31].

Любое изменение структуры внеклеточного матрикса означает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза белков и их распада. Существует равновесие между синтезом тканевого коллагена и его деградацией, предотвращающее развитие фиброза. В расщеплении коллагена основная роль принадлежит протеолитическому ферменту металлопротеиназе. Благодаря своей способности разрушать белковый компонент большинства молекул, образующих внеклеточный матрикс, металлопротеиназы матрикса, (ММП), которые играют важную роль в эмбрио-, морфоангиогенезе, инволюции тканей, заживлении ран.

Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Тканевые ингибиторы металлопротеиназы (ТИМП) состоят из 4 представителей. Основным свойством ТИМП-1 и ТИМП-2 является торможение развития опухолей, инвазий, метастазов посредством ингибирования активности ММП. ТИМП-1 и ТИМП-2 также участвуют в замедлении процесса ангиогенеза. ТИМП-3 был обнаружен лишь в экстрацеллюлярном матриксе и мо-

жет считаться маркером его конечной дифференцировки. TIMP-4 участвует в сохранении целостности специфических тканей экстрацеллюлярного матрикса.

C.Laviades и соавт. [33] изучали изменения деградации коллагена I типа, а также связь ГЛЖ с сывороточными маркерами деградации у больных с нелеченной ранее ГБ по сравнению со здоровыми людьми, где наблюдалось повышение уровня TIMP-1 и снижение уровней MMP-1 и комплекса MMP-1/-TIMP-1. У пациентов с ГЛЖ, но с ГБ в отличие от пациентов с ГБ без ГЛЖ выявлялось еще более выраженное снижение уровней MMP-1 и комплекса MMP-1/-TIMP-1. По данным ЭхоКГ, в группе больных ГБ было выявлено увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракции выброса и уменьшение отношения Е/А (отношение пиков раннего и позднего наполнения желудочков) по сравнению с контрольной группой.

По данным C.Brilla и соавт. активность MMP-1 у пациентов с ГБ снижена. Снижение активности MMP-1 и повышение активности TIMP-1 свидетельствуют о снижении у больных ГБ внеклеточной утилизации коллагена I типа [34].

Y.Monkrieff и соавт. установили значительную корреляцию между уровнем в крови TIMP-1 и уменьшением отношения Е/А и степени увеличения скорости систолической пульсовой волны [35]. Таким образом, уровень TIMP является достоверным прогностическим показателем наличия фиброза миокарда и сосудов.

M.Lindsay и соавт. установили, что TIMP предсказывает диастолическую дисфункцию и является сывороточным маркером фиброза [36].

F.Zannad и соавт. (2002) изучали содержание в крови маркеров внеклеточного матриксного обмена у 239 больных ХСН, у 92 здоровых лиц и у 64 пациентов с факторами риска с.с.з. Наиболее высокое содержание сывороточных пептидов RIII и P (маркера синтеза коллагена III и I) и наиболее низкое MMP-1 наблюдались при ХСН, наименьшее - у здоровых лиц. Наиболее низкое значение отношения RIIIР/-MMP-1 было у здоровых лиц, среднее - у лиц с факторами риска и наиболее высокое - у больных с ХСН. Установлено, что уровень RIII имеет предсказательное значение в отношении выживаемости пациентов с СН. При RIII меньше 3,85 мг/л смертность возрастает в 2,36 раз, а показатель госпитализация ± смертность - в 1,83 раза.

Итак, было выявлено, что показатель RIII / MMP-1 можно рассматривать как ранний маркер преคลินิกеских форм ХСН. Однако, применение отношения RIIIР / MMP-1 в диагностике и терапии ХСН не освещено в литературе [26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Выполненные исследования дают основание предполагать, что при поиске оптимального лечебного воздействия на развитие патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы, следует учитывать клеточные и молекулярно-генетические основы этого процесса. Актуальным является оценка роли различных классов препаратов, применяемых в терапии ХСН, в плане их влияния на процессы торможения и об-

ратного развития поражения миокарда у больных.

Терапия ИАПФ, β-блокаторами ХСН с учетом новых теоретических представлений ХСН послужила поводом для более широкого использования их в длительной вторичной профилактике ХСН. Именно в связи с этим обстоятельством, возникает вопрос о возможности коррекции избыточной активации симпатико-адреналовой и цитокиновой систем с применением ИАПФ, β-блокаторов, блокаторов анготензина II и эндотелиевых рецепторов.

Впечатляющие результаты исследований эффективности β-блокаторов, ИАПФ и антагонистов альдостерона явились убедительной демонстрацией значимости нейрогуморальной активации в патогенезе ХСН. Однако, даже при максимальной блокаде нейроэндокринных систем, смертность больных с тяжелой ХСН в течение 2 лет достигает 35%, что инициирует поиск путей воздействия на другие патогенетические звенья развития этого синдрома [18, 26].

Одним из вазоконстрикторов являются эндотелины, которые также обладают пролиферативным эффектом. В норме NO уравновесил этот эффект эндотелинов. При ХСН уровень эндотелина значительно повышен, а выработка NO снижена. Высокий уровень эндотелина (ЕТ-1), который вырабатывается эндотелиальными клетками миокарда и кровеносных сосудов, является причиной клинического ухудшения и связан с высоким уровнем смертности пациентов с ХСН [27]. Известно, что из β-блокаторов III поколения небивалол индуцирует NO [39] и необходимо включить его в терапию больных ХСН. Другие клиницисты считают, что в комплексной терапии ХСН должен участвовать антагонист рецепторов эндотелина. В клиническом испытании бозентана [REACH, 1999] принимали участие пациенты, состояние которых, несмотря на длительный прием диуретиков, ИАПФ, β-блокаторов и дигоксина, соответствовало III-IV ФК ХСН. Через 6 месяцев на фоне терапии бозентаном в сравнении с плацебо, существенно уменьшилось число случаев госпитализации пациентов, улучшалось их клиническое состояние [41]. Имеются данные о применении другого антагониста рецепторов эндотелина тезосентана в малых дозах [45].

В физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы эндотелины занимают особое место, что обусловлено их влиянием на сосудистый тонус и сократимость миокарда, а также на процессы гемостаза, пролиферации, гипертрофии, апоптоза клеток [44, 45, 46, 47, 48]. Как говорилось выше, если в нормальном миокарде ЕТ-1 оказывает положительный инотронный эффект, не влияя при этом на хронотропный ответ сердца [49, 50], то при СН ЕТ-1, концентрация которого повышается пропорционально степени недостаточности гемодинамики и выраженности клинических симптомов, оказывает депрессивное воздействие на сократимость миокарда и тем самым играет существенную роль в развитии СН [51, 52]. Причины увеличения экспрессии ЕТ-1 выяснены недостаточно. Важным источником гиперэндотелинемии является легочная сосудистая сеть [52]. Уменьшение гемодинамического стрес-

са вследствие сниженной насосной функции пораженного сердца, служит одним из первоначальных факторов, стимулирующих синтез ET-1 при СН, чему способствует уменьшение плотности легочных ETV-рецепторов [53]. Кроме того, образование ET-1 может возрастать под влиянием повышения содержания катехоламинов, антогензина II, вазопрессина, цитокинов [54].

У больных с острой и хронической сердечной недостаточностью [40] при терапии ХСН с применением тезосентана, по данным в исследовании 1613 пациентов, не улучшили показатели смертности и госпитализации [55].

Дисфункция эндотелия приводит к гипертензии в малом кругу кровообращения при ХСН [42, 43]. Этот факт необходимо учитывать при лечении больных ХСН с сопутствующими заболеваниями легких. Эндотелий легких метаболизирует vasoактивные вещества, такие как ангиотензин, эндотелин, брадикинин, аденонуклеотиды, биогеенные амины, простагландины (E, F), арахидоновая кислота, и в ответ на гипоксию при сопутствующих обструктивных заболеваниях легких возможно продуцирование эндотелием сосудосуживающих субстанций и уменьшение образования вазодилатирующих веществ. Развитие гипертензии в малом кругу таким образом постепенно приводит к ХСН [42, 43, 44]. Поэтому полученные данные указывают на целесообразность использования селективного ETA и неселективного ET AB антагонистов в лечении СН [52, 53, 54, 55, 56, 57].

Таким образом, вопрос о выборе антагонистов эндотелиновых рецепторов и включении их в схемы лечения СН также остается нерешенным и спорным [52, 53, 54, 55, 56, 57]. При этом необходимо учитывать эндотелий-зависимые эффекты небивалола, которые связаны не только с блокадой  $\beta$ 1-адренерических рецепторов, но и с увеличением эндотелий-зависимого расслабляющего фактора NO [58].

Дальнейшие исследования тонких патогенетических механизмов взаимосвязей между активацией иммунной системы, нарушениями нейрогуморальной регуляции, параметрами центральной и внутрисердечной гемодинамики, систоло-диастолической функции миокарда ЛЖ, имеют исключительно важное значение для правильного понимания факторов инициации, прогрессирования и обратного развития СН, а также для совершенствования и разработки новых методов прогнозирования лечения этой патологии. Из вышеуказанного следует особая актуальность этой проблемы в современной кардиологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бахшалиева Л.Б., Закиева У.Г. - *Аз. мед. журнал*, 1999, N.4, с.86-89; 2. Беленков Ю.Н., Асиев Ф.Т., Мириев В.Ю. - *Кардиология*, 2002, т.1, N.2, с.40-45; 3. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ханина Н.Ю. - *Кардиология*, 2005, т.45, N.2, с.26-32; 4. Благодосклонная Я.В., Алмазов В.А., Красильникова Е.Н. - *Кардиология*, 1996, N.5, с.35-40; 5. Васюк Ю.Я., Копелева М.В., Хадзиева Л.В. и др. - *Клиническая медицина*, 2002, с.5-7; 6. Гасилин В.С., Попов В.Г., Мартынов Л.Н. - *Кардиология*, 1989, N.5, с.51-54; 7. Иванченко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасова Д.Л. - *Кардиология*, 2004, N.8, с.11-18; 8. Капелько В.И. - *Кардиология*, 2001, N.6, с.49-55; 9. Ольбинская Л.М., Ивашенко С.Б. - *Клиническая медицина*, 2000, N.8, с.22-

26; 10. Терещенко С.Н., Голубев Л.В. - *Кардиология*, 2003, N.11, с.106-110; 6. Жежеева Ф.М., Мазур Н.А. - *Кардиология*, 2006, N.3, с.64-67; 7. Шляхто Е.В. - *Тер. архив*, 2004, N.6, с.51-58; 8. Alonso D., Radomski M.W. - *Hear Failure Res.*, 2003, v.8, p.107-115; 9. Apcher S.Y., Weir E.K. - *Amsterdam*, 1989, v.5, p.68-70; 10. Berry Y. et al. - *Herz*, 2004, N.5, p.456-461; 11. Blum A., Miller H. - *Am Heart J.*, 1998, v.135, p.181-186; 12. Boyer I.K., Ihanigarai S., Schechman K.B. et al. - *Am Journ.Cardiol.*, 2004, v.93, p.870-875; 13. Bkaily G., Doreleans-Lusfe R. - *Brit. med. jour.*, 1994, v.72, p.561-566; 14. Brila C.C., Moderer S., Salge U., Heidmann H. - *Circulation*, 1994, v.90, p.1-264; 15. Bruei A., Oxlund H. - *Growth Horm 1 GF Rewue*, 1999, v.9, N.2, p.123-130; 16. Bussotti M., Andreini D., Agostoni P. - *The European Journal of Heart Failure*, 2004, N.6, p.551-554; 17. Buttre T.M. Sandstrom P.A. - *Cirkulation*, 1994, v.14, p.7-10; 18. Cockoft Y.R., Brett S.J., Chem C.H. - *J.Phaomacol. Exp.*, 1995, v.244, p.1067-1071; 19. Corbum P.Y., Cleland Y.C.F. Me Athur Y.D. et al. - *Eur. Heart J.*, 2001, v.22, p.1772-1784; 20. Cotter G., Kaluski E., Stongi K. et al. - *Europen Heart Journal*, 2004, N.6, p.601-609; 21. Covie M.R., Wood D.A., Coats A.Y. et al. - *Eur. Heart*, 1999, v.20, p.421-428; 22. Davallee M., Ithorin E. - *Can J. Physiol Pharmacol*, 2003, v.81, p.570-577; 23. Dupuis Y., Rouleau J., Ceracen P. - *Cirkulation*, 1998, v.98, p.1684-1687; 24. Durmowicz A.G., Stenmark K.M. - *Biomed*, 1999, v.3, p.8-10; 25. Ferrary R., Bachetti T., Confortini R. et al. - *Cirkulation*, 1995, v.92, p.1479-1486; 26. Good Y.M., Nihoyannopoulos P., Chatee M.A. et al. - *Eur. Heart J.*, 1994, v.15, p.1634-1640; 27. Hasper D. et al. - *Europian Heart Journal*, 1998, N.19, p.716-765; 28. Herman B. et al. - *Herz*, 2004, N.5, p.504-509; 29. IRF Clin Resport on NEB USA 6, August 1994; 30. Kawn W.B., Belanger A.Y. - *Am Heart J.*, 1991, v.121, p.951-957; 31. Kelly R.A., Smith T.W. - *Cirkulation*, 1997, v.96, p.748-781; 32. Krum H., Goldsmith R., Wilshire-Clement M. et al. - *Am J. Cardiol.*, 2001, p.153-155; 33. Laviades C, Varo N., Fernandes J. et al. - *Circulation*, 1998, v.98, p.535-540; 34. Lausher I.E. Enseleit F., Pacher R. et al. - *Circulation*, 2002, v.106, p.2666-2672; 35. Lidharta Das., Michra T.K., Satpathy J., Rontray S.N. - *LASM*, 2004, v.5, p.55-59; 36. Lindsay M.M., Maxwell P., Dinn F.G. - *Hypertension*, 2002, v.40, N.2, p.136-141; 37. Maisk - *Cardiology*, 1996, v.87, Supp 1:2, p.10; 38. Mac Carthy P.A., Grocoti-Mason R., Prendegast B.D., Shah A. - *Cirkulation*, 2000, v.101, p.142-147; 39. Manchini G.B., Henry G.J., Macaea C. et al. - *Circulation*, 1996, v.94, p.258-265; 40. Manu D.L., Young C.B. - *Chest*, 1994, v.105, p.897-904; 41. Mason S., Arosio B., Luvava G. et al. - *J Mol Cell Cardiology*, 1998, v.30, p.1505-1514; 42. Materials 8-th international Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. Amsterdam. 1999, p.16; 43. Miyanchi T., Masaki T. - *Amer Rev Physiol*, 1999, v.61, p.391-415; 44. Mohler E.R., Serensen L.J., Ghail Y.K. et al. - *J. Am.Coil Cardiol.*, 1997, v.30, p.35-41; 45. Monkrie F.F. et al. - *Достижения в кардиологии. Новости в артериальной гипертензии*, 2001, N.2, с.4; 46. Munger M., Johuns B., Amber C. et al. - *Am. J. cardiol*, 1996, v.77, p.723-727; 47. Orishi K., Ohno M., Little W., Chenge J. - *Pharm Exp.*, 1999, v.288, p.1214-1222; 48. Packer M. - Presented at the American College of Cardiology 51 Clinical Scientific section in Atlanta (Georgia) 2002; 49. Packer M., Bristow M., Cohu J. et al. - *Eng. J. Med.*, 1996, v.334, p.1349-54; 50. Pasker M., Caspi A., Charlou V. et al. - *Circulation*, 1998, suppl 12, p.131-134; 51. Phiebin E.F., Rocco Th.A., Lindenputh N.W. et al. - *J.Am Coll Cardiol*, 2000, v.35, Supple A, p.232; 52. Rodgers F., Patterson Y.H. - *Am. Y. Heart*, 2001, v.15, p.671-83; 53. Seta, Y., Shan K., Boskurt B. et al. - *J.Cardiac Failure*, 1996, v.2, p.243-249; 54. Spevac M.Daniel, Martos T. Shoch A. - *The Eur. J. of Heart Failure*, 2004, N.6, p.611-613; 55. Toborek M., Konser S. - *J. Cardiologiya*, 1999, v.94, p.295; 56. Tore-Amione G., Karabia S., Benedist C. et al. - *J. Am.Coil Cardiol.*, 1996, v.27, p.1201-1206; 57. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al. - *Circulation*, 1994, v.90, Suppl 1:1, p.381; 58. Willen Humer R., Dahlot B., Rydberg E. et al. - *Eur. Hear J.*, 2000, v.20(12), p.807-810; 59. Yatamoto K., Masuyama T., Sakata Y. et al. - *Cardiovascul. Rewue*, 2000, v.47, N.2, p.274-283; 60. Young. Y.B. - *J.Cardiol*, 1997, v.43, p.151-154; 61. Zyons D. - *Circulation*, 1998, v.99, p.28.

**SUMMARY**

***CPathogenetic aspects of diagnostics and pharmacotherapy patients with chronic heart failure***  
***F.Kuliyev, K.Zakhidova, S.Aliyeva***

*The review dedicated to the problems of pathogenetic treatment mechanisms and methods for patients with chronic heart failure.*

Поступила 15.12.2007

## Современные аспекты неудач после экстракорпорального оплодотворения

Ф.К.Алиева, А.Ф.Амирова

НИИ Акушерства и Гинекологии, г.Баку

По определению ВОЗ (Женева, 2001) репродуктивное здоровье - это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней или недугов во всех сферах, касающихся репродуктивной системы, её функций и процессов. В условиях экономического кризиса, падения рождаемости и высокого уровня общей смертности проблема охраны репродуктивного здоровья населения приобретает особую социальную значимость [4, 15].

Одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии является использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). С помощью ВРТ могут быть эффективно преодолены практически все известные формы как женского, так и мужского бесплодия, включая абсолютные. Частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), по данным ВОЗ (Женева, 2001), составляет около 20%, однако есть страны и центры, в которых этот показатель превышает 30% [7, 5, 14, 15].

По данным многоцентровых исследований, средняя эффективность использования методов вспомогательной репродукции на один лечебный цикл составляет 20-35 % и сохраняется на одном уровне в течение 5-7 лет. Эти показатели не столь велики, однако естественная фертильность на один менструальный цикл у молодых здоровых женщин и мужчин при условии регулярной половой жизни составляет 25-30% [4, 6, 5, 16].

Лечение бесплодия традиционными методами у молодых супругов, впервые обратившихся за помощью, более эффективно и экономично, так как беременность наступает в среднем в течение 1 года от момента первого обращения. По мере увеличения длительности лечения, а, соответственно, длительности бесплодия и возраста больных, эффективность традиционных и ВРТ методов сравнивается. При длительности бесплодия более 40 лет методы вспомогательной репродукции - практически единственный реальный способ достижения успешного результата. При отсутствии положительного эффекта от лечения традиционными способами продолжительностью не более 2 лет рекомендовано подключение методов ВРТ. Анализ, проведённый в отделении сохранения и восстановления репродуктивной функции ГУ НИЦ АГиП РАМН, свидетельствуют о том, что если эффективность лечения бесплодия у молодых женщин (25-30 лет) составляет 55-80%, то среди пациенток старше 35 лет восстановление репродуктивной функции возможно лишь у 20-25% больных, а после 40 лет - у 10-15 % [6, 4, 17].

ЭКО применяется при определённых формах мужского и женского бесплодия.

Показаниями к проведению стандартной программы ЭКО являются:

- Абсолютное трубное бесплодие, связанное с отсутствием обеих маточных труб.

- Стойкое трубное и трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное необратимой окклюзией маточных труб (или единственной оставшейся трубы) и/или спаечным процессом в малом тазу, при бесперспективности дальнейшего консервативного или хирургического лечения бесплодия.

- Эндокринное бесплодие при невозможности достижения беременности с помощью гормонотерапии в течение 6-12 мес.

- Бесплодие, обусловленное эндометриозом органов малого таза, при безуспешном лечении в течение 2 лет.

- Бесплодие, обусловленное мужским фактором: олиго-, астено-, тератозооспермией I-II степени.

- Бесплодие, неясного генеза продолжительностью более 2 лет, установленное после использования всех современных методов обследования, включая лапароскопию.

- Сочетание указанных форм бесплодия [4, 1, 13, 2, 7, 15].

Противопоказаниями к проведению ЭКО являются:

- Состояния пациенток, сопряжённые с перспективой возникновения опасности для их здоровья и жизни: тяжёлые соматические заболевания, когда противопоказано оперативное вмешательство, беременность и роды.

- Психические заболевания в семье, существенно затрудняющие или препятствующие воспитанию детей.

- Наличие у пациенток (в том числе в анамнезе) пограничных и злокачественных новообразований другой локализации [4, 6, 8].

Анализ течения беременностей, наступивших у женщин, ранее лечённых по поводу бесплодия, выявил большую частоту различных осложнений - угрозу прерывания, недонашивания беременности, преждевременных родов. Так, репродуктивные потери среди индуцированных беременностей составляют около 30%, т.е. почти каждая третья из наступивших беременностей не заканчивается рождением ребёнка, в связи с чем особо важными задачами выступают изучение особенностей течения беременностей, наступивших после применения различных методов лечения бесплодия, и разработка тактики ведения беременной [5, 3].

Первоочередными считают медико-генетические аспекты этой проблемы. Исследование кариотипа у супругов проводят при наличии в анамнезе указаний на рождение детей с хромосомной патологией (болезнь Дауна, олигофренией), пороками развития, мертворождения у ближайших родственников, а также при бесплодии и невынашивании беременности, при нарушении у пациентки или её ближайших родственников менструального цикла по типу олиго- и аменореи, особенно с возраста менархе, при выраженной патозооспермии (олиго-, терато-, азооспермия и их сочетание) у мужчины. Роль системы HLA супругов в генезе бесплодия продолжает изучаться. Исследование Ag HLA (1 класса - HLA-A, -B, -C, 2 класса - HLA-DR, -DQ, -DP) проводят при нарушении менструального цикла, наличии двух безуспешных попыток ЭКО, бесплодии неясного генеза, при спонтанном прерывании беременности в 1 триместре, патозооспермии у мужчины. Методы предимплантационной диагностики позволяют обнаружить патологию эмбрионов в виде трисомии (синдром Дауна, Эдвердса), моносомии (синдром Шершевского-Тёрнера), Х-сцепленные заболевания, диагностировать распространённые аутосомно-рецессивные заболевания, определять пол плода до переноса зародышей в полость матки, т.е. производить отбор непоражённых эмбрионов и гарантированно добиться рождения здорового ребёнка [4, 6, 12].

Частота репродуктивных потерь также зависит от адекватности реакции организма женщины на применённую схему индукции овуляции. Дополнительно акушерские осложнения при индуцированной беременности могут быть обусловлены следующими причинами: возраст старше 35 лет, снижение адаптационных возможностей женщины, наличие инфекционных и аутоиммунных заболеваний, сопутствующая экстрагенитальная патология, гиперандрогения, нарушения соотношений между эндогенными гормонами, поддерживающими развитие беременности, и гормонами, вводимыми экзогенно.

В литературе широко обсуждается вопрос о высокой частоте генетических нарушений у женщин после применения различных методов восстановления репродуктивной функции. Высказано предположение, что широкое применение в клинической практике стимуляции овуляции и ВРТ может способствовать увеличению частоты генетической патологии у эмбрионов (Никитин А.И., 1995). В группе беременных после ВРТ этот показатель составляет, по данным разных авторов, от 15 до 20% [4, 5].

Известно, что использование индукторов овуляции создаёт условия, значительно отличающиеся от параметров нормального цикла, - стимуляция большого числа фолликулов, высокие концентрации стероидных гормонов и множественная овуляция (Вауган N., 2001). В этой ситуации не исключено возникновение *de novo* хромосомных аббераций, выступающих возможной причиной неполноценных беременностей.

По данным ГУ НЦ АГ и П РАМН, индукция ову-

ляции и ВРТ не увеличивают частоту анеуплоидий, а возраст пациенток, независимо от формы бесплодия и метода достижения беременности, выступает фактором риска развития хромосомных аномалий.

Согласно существующим в настоящее время представлениям, помимо генетических причин, ведущих к аномалиям эмбриона, повреждающее действие других факторов, в том числе инфекционных и иммунологических, заключается в создании неблагоприятного фона для развития генетически неполноценного плода, что ведёт к истощению резервных возможностей хориона и останавливает развитие эмбриона [4, 6, 3].

Как показывают исследования последних лет, у большинства женщин, готовящихся к зачатию с использованием современных методов ВРТ, обнаруживается смешанная персистентная вирусная инфекция. У 73,1% женщин с невынашиванием беременности диагноз хронического эндометрита был гистологически верифицирован, а 86,7% отмечали персистенцию условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии (Ходжаева З.С., 2003). По-видимому, настолько высокая частота инфекционного поражения, с одной стороны, связана с фактором бесплодия, с другой стороны - гормонотерапия, применяемая в циклах индукции овуляции и ВРТ и для поддержки жёлтого тела на ранних сроках беременности, сама по себе выступает триггерным механизмом активации аутоиммунных процессов и вирусно-бактериальной инфекции в ответ на иммунологическую супрессию организма во время беременности [4, 10, 9].

По данным Демидова В.Н. и соавт. (1990), методом эхографии выявляется хронический эндометрит, особенно при использовании трансвагинального датчика - отмечается расширение полости матки до 0,3-0,7 см и небольшое количество жидкости.

Исследования последних лет показали, что на фоне хронического эндометрита происходит изменение локального иммунитета. Если в эндометрии здоровых женщин вне беременности В- и Т-лимфоциты, НК-клетки и макрофаги представлены в незначительном количестве, то при хроническом эндометрите происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления на локальном уровне. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, в резком возрастании титров IgM, IgA, IgG. Активация локальных иммунных реакций может приводить к нарушению процессов плацентации, инвазии и развития хориона и, в конечном итоге, к прерыванию беременности в случае её наступления на фоне хронического эндометрита [14, 10, 11].

Таким образом, хроническая смешанная вирусно-бактериальная инфекция у пациенток, персистируя длительное время в организме и оставаясь при этом бессимптомной, приводит к активации системы гемостаза и иммунитета на локальном уровне, которые непосредственно участвуют в процессах гибели и отторжения плодного яйца (Демидова Е.М., 1993, Kolodie, 1989).



Если трубный фактор является основным в показаниях к ЭКО, следует сделать исследование на наличие в трубах гидросальпинксов, которые оказывают токсическое действие на имплантирующийся эмбрион, и даже если беременность наступает, обычно под воздействием токсинов происходит гибель эмбриона на ранних сроках. Мнения врачей по поводу гидросальпинксов кардинально расходятся. Врачи г. Москвы полагают, что гидросальпинксы не являются помехой наступления беременности, если они явно не видны на УЗИ. Врачи г. Санкт-Петербург полагают, что в большинстве случаев неудач именно гидросальпинксы и являются основной причиной неудач ЭКО и что попытки на фоне гидросальпинксов являются бесполезными. На стимуляции очень часто гидросальпинксы увеличиваются, тем самым, создавая еще больший очаг воспаления и токсичности в организме. В таких случаях рекомендуют сделать лапароскопическую операцию (возможно повторную), в ходе подготовки к которой пациентку предупреждают, что в случае обнаружения при операции гидросальпинксов, трубы будут удалены. Многие женщины после удаления труб получили положительные результаты ЭКО [14, 4, 6].

Чрезвычайно интересный подход в интерпретации иммунологических аспектов невынашивания представлен в работах A.Beer и J.Kwak (1999, 2000). Авторы выделяют 5 категорий иммунных нарушений, являющихся причиной неудач ЭКО, некоторых форм бесплодия и привычного невынашивания.

**1 категория** - совместимость супругов по системе HLA и связь ныне известных антигенов системы HLA с нарушением репродуктивной функции. Совместимость по HLA, по мнению авторов, ведет к неэффективному "камуфляжу" плаценты и делает ее доступной к иммунной атаке матери.

**2 категория** - антифосфолипидный синдром, связанный с циркуляцией антифосфолипидных антител. Частота встречаемости АФС среди пациенток с привычным невынашиванием составляет 27-42%. Патогенетической основой неудачного завершения беременности при АФС являются тромботические осложнения, возникающие на уровне маточно-плацентарного бассейна. Кроме того, фосфатидилсерин и фосфатидилэтанолламин играют важную роль в процессе имплантации, в качестве "молекулярного клея". При наличии антител к этим фосфолипидам может нарушаться дифференцировка цитотрофобластов синцитиотрофобласт, что приводит к гибели беременности на ранних сроках.

К **3 категории** иммунологических нарушений относят антинуклеарные, антигистоновые антитела, на долю которых приходится 22% выкидышей иммунного генеза. При наличии этих антител могут отсутствовать какие-либо проявления аутоиммунных заболеваний, но в плаценте находят воспалительные изменения. Полагают, что на долю этих антител приходится до 22% привычного невынашивания иммунного генеза и около 50% бесплодия неясного генеза и неудач ЭКО (Incerpi M.H. и соавт., 1998; Malinowski A. и со-

авт. 1995; Ogasawara M. и соавт., 1996).

**4 категория** - наличие антиспермальных антител. Эта категория иммунологических нарушений встречается у 10% пациенток с привычным невынашиванием и с бесплодием. Антиспермальные антитела обнаруживаются при наличии у женщин антифосфолипидных антител к серину или этаноламину.

**5 категория** - наиболее тяжелая, к ней относят 45% женщин с неудачами ЭКО с нарушением имплантации. В этой категории выделяют несколько разделов.

Раздел 1-й связан с увеличением содержания в крови естественных киллеров CD56+ свыше 12%.

По данным авторов, при повышении CD56+ выше 18% - всегда происходит гибель эмбриона. Данный тип клеток определяется как в крови, так и в эндометрии. Кроме цитотоксической функции они синтезируют провоспалительные цитокины, в том числе TNF-альфа. В результате избытка провоспалительных цитокинов нарушаются процессы имплантации, происходит повреждение клеток трофобласта, с последующим развитием недостаточности трофобласта, плаценты и гибели эмбриона/плода (аналогичные данные получены и другими авторами).

Раздел 2-ой 5 категории связан активацией CD19+5+клеток. Уровень свыше 10% считается патологическим.

Основное значение этих клеток связано с продукцией антител к гормонам, имеющим важнейшее значение для нормального развития беременности: эстрадиола, прогестерона, хорионического гонадотропина. Кроме того, возможно появление антител к тиреоидным гормонам гормонам роста. При патологической активации CD19+5+клеток развивается недостаточность лютеиновой фазы, неадекватная реакция на стимуляцию овуляции, синдром "резистентных яичников", преждевременное "старение" яичников, преждевременная менопауза. Помимо непосредственного влияния на перечисленные гормоны при чрезмерной активности этих клеток наблюдается недостаточность подготовительных к имплантации реакций в эндометрии и миометрии, а в дальнейшем - в децидуальной ткани. Это выражается в воспалительных и некротических процессах в децидуе, в нарушении образования фибриноида, в избыточном отложении фибрина.

Раздел 3-й связан с высоким содержанием клеток CD19+5+клеток, которые продуцируют антитела к нейротрансмиттерам, включая серотонин, эндорфины и энкефалины. Эти антитела способствуют резистентности яичников к стимуляции, влияют на развитие миометрия, способствуют снижению кровообращения в матке во время имплантации. При наличии этих антител у пациенток могут быть депрессии, фибромиалгии, нарушение сна, панические состояния [11, 14, 15].

Очень часто на фоне стимуляции обостряются эндокринологические заболевания. Если были в анамнезе расстройства эндокринной системы (гипер-гипотериоз, гиперпролактинемия, гипо-гиперандрогения, сахарный диабет и др.), то необходимо проконсульти-

роваться с эндокринологом и получить указания на подготовительный этап ЭКО и возможность мониторинга состояния эндокринной системы во время протокола, чтобы врач корректировал дозы дополнительно принимаемых препаратов [14].

Ожирение ассоциируется с невынашиванием беременности на ранних сроках в программе ЭКО/ИК-СИ. Ожирение является независимым фактором риска при невынашивании беременности на ранних сроках. В связи с этим, следует убедить пациенток с избыточной массой, включенных в программы ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии), что похудание увеличит их шанс забеременеть и родить здорового ребенка. Предполагают, что невынашивание у женщин с ожирением связано с нарушением развития фолликулов яичника. Результаты исследования подтверждают, что избыточная масса тела неблагоприятно влияет на исход программы ЭКО [8, 14].

По данным Azem F. et al., Израиль, среди женщин с неудачными попытками ЭКО оказалось значительное количество пациенток, страдающих тромбофилиями - врожденным нарушением свертывания крови. При бесплодии неясного генеза частота тромбофилии более, чем в 2 раза выше, чем среди здоровых плодородных женщин. Анализ на тромбофилию стоит ввести в список обследования женщин после неуспешных попыток ЭКО [16].

Курение мужского партнера отрицательно влияет на исходы программы ЭКО. Предполагается, что табачный дым содержит мутагенные компоненты, которые могут вызвать дефект ДНК сперматозоидов и других клеток сперматогенеза.

В свою очередь, оплодотворение таким сперматозоидом приводит к образованию эмбриона, менее способного к нормальному развитию.

С возрастом у курильщиков происходит накопление клеток сперматогенеза с дефектной ДНК, что снижает вероятность зачатия. В связи с этим, возраст мужского партнера-курильщика также является одним из факторов, отрицательно влияющих на исходы программ ВРТ. Интересен тот факт, что в исследовании не выявлено влияния курения женского партнера на исходы программы ЭКО [14].

На положительный исход ЭКО оказывают влияние следующие факторы: возрастной статус, качество эмбрионов, состояние эндометрия, состояние маточных труб, инфекционные заболевания, генетические заболевания, иммунологические заболевания, эндокринные заболевания, избыточный вес, изменения

свёртывающей системы крови, микрофакторы - курение.

В целом, высокие шансы на успех ЭКО сохраняются на протяжении 4 попыток, далее шансы формально снижаются, т.к. предполагается, что в течение 4-х попыток устраняются все возможные причины неудач.

Если же уже сделали 5 и более безуспешных попыток, ликвидировали все возможные причины неудач, то, наверное, стоит призадуматься об альтернативных способах решения проблемы:

- донорская программа;
- суррогатное материнство;
- усыновление.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных с целью изучения причин неудач ЭКО, полученные данные носят разноречивый характер. Составление эффективных алгоритмов обследования и ведения супружеских пар является одной из актуальных проблем [5, 12].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Ф.К. Применение препарата "Ярина" в лечебных целях (практические рекомендации), 2005 г.;
2. Акулова И.К. - Пробл. репрод., 1997, т.3, N.2, с.8-14;
3. Кулаков В.И. - Бесплодный брак, 2005 -553-556 с.;
4. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретических и практические подходы) - М.: МИА, 2004, 782 с.;
5. Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичева Л.Н. - Вспомогательные репродуктивные технологии МИА, 2005- 592 с.;
6. Леонов Б.В., Кулаков В.И. - Акуш. и Гинеко., 1998, N.1, с.16-19;
7. Прилепская В.Н., Клиническая гинекология, 2007, 58 с.;
8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Основы репродуктивной гинекологии. М.: Медпартика, 2003;
9. Alen M.C. Factors affecting developmental outcome/Eds.: L.G.Reith, E.Papernik, B.Luke // Multiple Pregnancu, Epidemiologu, Oistation And Perinatou outcome. Parthenon, Carpforth, U.K.P., p.599-612;
10. Apter et al Eur J.Contraception Reproductive Health Care, 2003, v.837, p.51;
11. Borenstein et al. - J. Reprod med, 2003, v.48, p.79-85;
12. Lancaster P.A. - Hum. Reprod., 1996, N.11, suppl.4, p.89-104;
13. Mardesic T., Muller P., Volboril I. et al. - Ceska Gynecologie, 1998, N.63 (1), p.39-41;
14. Sillem et al. - Eur J.Contraception Reproductive Health Care, 2003, v.8, p.162-9;
15. Tanbo T., Dale P.O., Lunde O. - Obstet. Gunecol, 1995, v.86, p.188-192;
16. www.ma-ma.ru;
17. www.who.org / Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction.

#### SUMMARY

#### *Modern aspects of failures after in-vitro fertilisation*

**F.Aliyeva, A.Amirova**

*In the article authors show modern view to in-vitro fertilisation problems and reasons of failures after this procedure.*

Поступила 17.12.2007

## Цитокиновый статус у больных с тяжелым течением рецидивирующего генитального герпеса

Ф.Р.Махмудов

Азербайджанской Медицинский Университет, г.Баку

За последние годы в клинической практике значительно увеличилось число больных, страдающих хроническими часто рецидивирующими герпетическими инфекциями, которые сопровождаются определенными нарушениями иммунного и цитокинового статуса и трудно поддаются лечению [1, 2, 8].

Одним из наиболее важных факторов системы противовирусной защиты и регуляции иммунного ответа в целом является система цитокинов, которые являются низкомолекулярными медиаторами межклеточных взаимодействий [4, 5, 6]. Важность регуляции иммунного ответа определяется способностью цитокинов поддерживать пролиферацию и дифференцировку активированных иммунокомпетентных клеток различных субпопуляций и обеспечивать выполнение их функций [3]. Вследствие этого является важным исследовать уровень продукции основных цитокинов, обеспечивающих иммунорегулирующую активность, у больных, страдающих хронической герпесвирусной инфекцией.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** *Нами был изучен цитокиновый профиль 157 мужчин, больных тяжелой формой рецидивирующего генитального герпеса.*

*Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ("Протеиновый контур", Россия).*

*Материалы исследования обрабатывали методами непараметрической статистики (U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона) с использованием прикладных статистических программ, входящих в пакет Microsoft Excel 2000. Для графического отображения результатов применяли программу "Microsoft Excel XP™".*

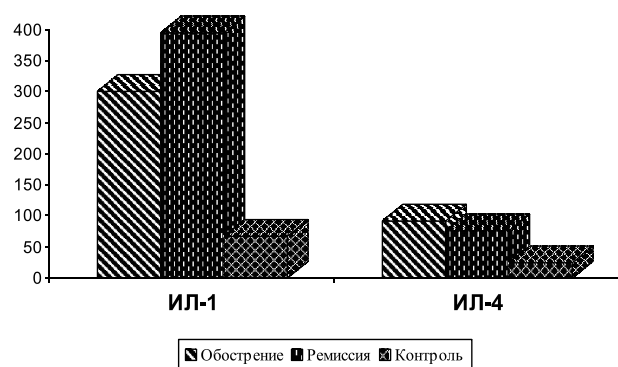
**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В настоящее время цитокиновый профиль при рецидивирующей герпесвирусной инфекции остается недостаточно изученным. Активация вируса простого герпеса всегда происходит на фоне нарушений в цитокиновом профиле. Герпесвирусная инфекция стимулирует секрецию целого ряда цитокинов различными клетками-продуцентами. При этом цитокины выполняют различную роль в возникновении и течении герпесвирусной инфекции: цитокины Th1-типа способствуют уменьшению репликации и ускорению клинического выздоровления, в то время, как цитокины Th2-типа обладают противоположным действием [7]. Следова-

тельно, нарушения функционирования иммунной системы при иммунодефицитном состоянии может отражать дисфункцию цитокиновой системы.

Нами было проведено исследование уровня продукции цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН $\gamma$  у больных, страдающих хронической герпесвирусной инфекцией.

При изучении цитокинового статуса на системном уровне было выявлено, что у больных генитальной герпесвирусной инфекцией имеет место некоторое снижение продукции ИФН $\gamma$  (35,8 пг/мл против 40,0 пг/мл в контроле,  $p > 0,05$ ) - в 1,1 раза по сравнению с показателем здоровых лиц. У больных генитальной герпесвирусной инфекцией также отмечалось повышение ИЛ-1 $\beta$  (404,2 пг/мл против 66,7 пг/мл в контроле,  $p < 0,05$ ) в 6,0 раза; ИЛ-2 (103,8 пг/мл против 45,5 пг/мл в контроле,  $p < 0,05$ ) в 2,3 раза; ИЛ-4 (206,3 пг/мл против 23,8 пг/мл в контроле,  $p < 0,05$ ) в 8,7 раза; ИЛ-6 по сравнению с контролем.

При этом, снижение продукции ИФН $\gamma$  свидетельствует о недостаточности клеточного звена иммунитета, что согласуется с результатами анализа числа клеток, экспрессирующих зрелые маркеры Т-лимфоцитов. Снижение продукции ИФН $\gamma$  также указывает на



**Рис. 1.** Цитокиновый ответ с повышенной продукцией ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 у больных в период обострения генитальной герпесвирусной инфекции

**Таблица. Течение генитальной герпесвирусной инфекции у больных с различным типом цитокинового ответа**

Группы больных	Длительность тяжелого течения генитальной герпесвирусной инфекции (лет)	Частота рецидива (в год)	Средняя продолжительность рецидива (дни)
I группа (n=27)	4,08 (3,9-4,26)*	6,34 (6,09-6,59)*	5,35 (5,04-5,66)*
II группа (n=23)	5,67 (5,47-5,89)	8,07 (7,86-8,28)	8,52 (8,2-8,84)
III группа (n=94)	6,16 (5,85-6,48)	9,85 (9,46-10,24)	8,71 (8,42-9,01)

\* - различия достоверны между группами сравнения (0<0,05)

изменение состояния Th1/Th2-лимфоцитов в сторону преобладания Th2-типа, что отражает наличие персистирующего воспалительного ответа и является патогенетическим признаком неадекватности функционирования иммунной системы при тяжелой герпесвирусной инфекции. В свою очередь, повышение уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-1β является отражением активности воспалительного процесса.

Анализ содержания цитокинов в период обострения генитальной герпесвирусной инфекции позволил выделить разные типы цитокинового ответа у данных больных. Анализ подверглись три группы больных:

- I группа - 27 больных (17,2%) - цитокиновый ответ с повышенной продукцией ИЛ-1β и ИЛ-4;
- II группа - 36 больных (23,0%) - цитокиновый ответ с повышенной продукцией ИЛ-1β и ИЛ-6;
- III группа - 94 больных (59,8%) - цитокиновый ответ с повышенной продукцией только ИЛ-1β.

У больных первой группы было выявлено достоверное повышение в сыворотке крови ИЛ-1β в среднем до 300,6 пг/мл и ИЛ-4 в среднем до 92,8 пг/мл (p<0,05 по сравнению с контролем) в период обострения генитальной герпесвирусной инфекции. В период ремиссии эти показатели составили в среднем 395,6 пг/мл для ИЛ-1β и 77,1 пг/мл для ИЛ-4 (p<0,05 по от-

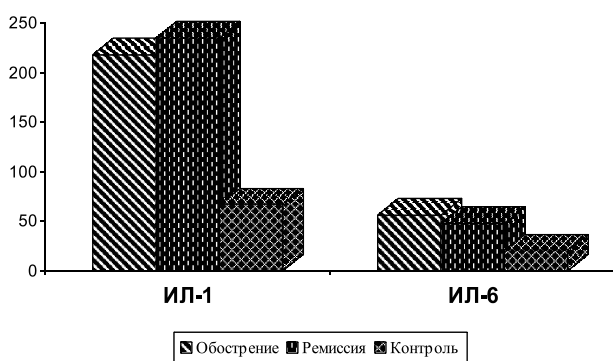
ношению к контрольным значениям) (рис. 1).

Во второй группе у больных в период обострения достоверно было увеличено содержание в сыворотке крови ИЛ-1β в среднем до 218,2 пг/мл и ИЛ-6 в среднем до 56,1 пг/мл по сравнению с данными контроля (p<0,05) (рис. 2).

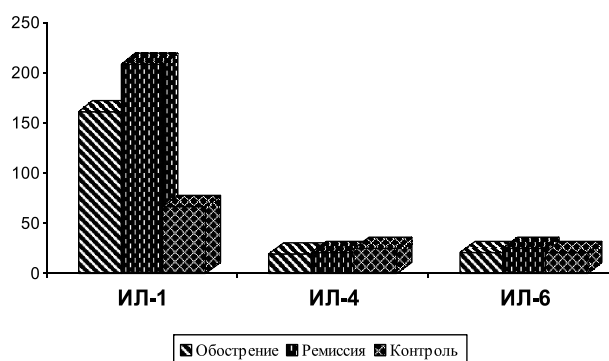
В период ремиссии у этих больных было отмечено увеличение сывороточного ИЛ-1β в среднем до 234,6 пг/мл и тенденция к снижению ИЛ-6 до 48,8 пг/мл (p<0,05 по сравнению с контролем).

У больных третьей группы содержание ИЛ-1β было повышено до 160,9 пг/мл в период обострения и в дальнейшем увеличивалось до 209,4 пг/мл в период ремиссии (p<0,05 по сравнению с контролем). У пациентов данной группы не отмечено достоверного повышения содержания других цитокинов - ИЛ-4 и ИЛ-6, как в период обострения, так и в ремиссию генитальной герпесвирусной инфекции (рис. 3).

Таким образом, у всех обследуемых больных рецидивирующая генитальная герпесвирусная инфекция тяжелого течения сопровождалась повышенной продукцией провоспалительного цитокина ИЛ-1β, как в период обострения, так и в период ремиссии заболевания. У больных первой группы наблюдался цитокиновый ответ с преимущественной активацией Th2-



**Рис. 2. Цитокиновый ответ с повышенной продукцией ИЛ-1β и ИЛ-6 у больных в период обострения генитальной герпесвирусной инфекции**



**Рис. 3. Цитокиновый ответ с повышенной продукцией ИЛ-1β у больных в период обострения генитальной герпесвирусной инфекции**

лимфоцитов (ИЛ-4). Во второй группе отмечалась активация ИЛ-6, который действует синергически с ИЛ-1 $\beta$ , стимулирует иммунные процессы. Для пациентов третьей группы характерно отсутствие ответа в отношении всех изучаемых цитокинов, кроме ИЛ-1 $\beta$ .

Далее нами был проведен сравнительный анализ клинической характеристики течения генитальной герпесвирусной инфекции и цитокинового ответа у обследуемых больных (таблица).

Было установлено, что увеличение содержания в сыворотке крови только ИЛ-1 $\beta$  (III группа) приводит к более продолжительному тяжелому течению заболевания (в среднем 6,16 лет), к более высокой частоте рецидивов (в среднем 9,85 рецидивов в год) и к большей продолжительности рецидива (в среднем 8,71 день).

Ответ с преобладанием продукции ИЛ-6 (II группа) характерен для больных с меньшей продолжительностью периода тяжелого течения инфекции (в среднем 5,67 лет), но с такой же высокой частотой обострений (в среднем 8,07 рецидивов в год) и продолжительностью рецидивов (в среднем 8,52 дней).

Гиперпродукция ИЛ-4 (I группа) отмечалась у пациентов с достоверно меньшим периодом тяжелого течения генитальной герпесвирусной инфекции (в среднем 4,08 лет), меньшей частотой рецидивов (в среднем 6,34 рецидивов в год) и меньшей продолжительностью обострений (в среднем 5,35 дней).

Таким образом, длительная персистенция вируса простого герпеса в организме приводит к развитию интерферонодефицитного состояния, что в свою очередь способствует активации вирусов. При этом нарушения в цитокиновой системе прогрессируют по мере повторных реактиваций, что приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в организме. Проведенный нами анализ показал, что особенности цитокинового ответа у больных тяжелой герпесвирусной инфекцией характеризуются изменением продукции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6, на основании которых можно оценить направленность иммунного ответа и провести выбор иммунокорректирующей терапии.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гомберг М.А., Талдыбаева Г.Б., Ковалык В.П. Генитальный герпес: контроль инфекции как цель терапии / Герпес, изд-во: Медицина, приложение к Рос. журн. кожн. и венерич. болезней, 2006, N.2, с.55-58; 2. Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Танасова А. Н и др. Патогенетические аспекты герпетической инфекции тяжелого течения - Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2007, N.2, с.76-81; 3. Дубенский В.В. Гематологические и иммунологические показатели при остром и хроническом генитальном герпесе - Актуальные проблемы дерматологии и венерологии, 2000, N.2, с.44; 4. Зуйков И.А., Танасова А.Н., Жарова М.А. и др. Уровень провоспалительных цитокинов у больных с тяжелым течением герпетической инфекции - VI съезд аллергологов и иммунологов СНГ, Аллергология и иммунология, 2006, т.7, N.3, с.396; 5. Сабирова Л.М. Влияние коррекции системы интерферона на течение генитальной герпетической инфекции - Автореф. дис... к.м.н., М., 2002; 6. Самгин М.А., Халдин А.А., Малиновская В.В. Изучение интерферонового статуса и цитостатической активности естественных киллеров у больных рецидивирующим герпесом - Тез. докл. науч.-практич. Конференции "Эпидемиологические подходы к анализу заболеваемости и деятельности ЛПУ", 1999, с.58; 7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции - Иммунология, 2000, N.1, с.61-64; 8. Wald A. Genital HSV-1 infections - Sexually Transmitted Infections, 2006, v.82, p.189-190.

## **SUMMARY**

***Cytokines status at patients with heavy relapsing genital herpes***  
**F.Makhmudov**

*One of the most important factors of anti-viral protection system and regulation of the immune answer is the cytokines system. In the study the level of cytokines production (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$ ) at the patients, suffering chronic herpes-virus infection was investigated.*

*The analysis of the received results has shown that features of the cytokines answer at patients with heavy herpes-virus infection are characterized by change of cytokines production. On this basis it is possible to estimate an orientation of the immune answer and make choice of immuno-corrective therapy.*

Поступила 05.11.2007

## Клиническая оценка противорецидивной антиаритмической терапии диуманкалом-форте

Э.М.Агаев

Азербайджанский Государственный Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

Оценка терапевтической эффективности диуманкала-форте была проведена в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice) в клиниках Санкт-Петербургского НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова, Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова, Санкт-Петербургской Государственной медицинской академии имени И.И.Мечникова, Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования и других клиниках [1].

Изучалось действие диуманкала-форте в качестве противорецидивной антиаритмической терапии (ААТ) для предупреждения пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Было проведено наблюдение 135 больных ИБС, осложненной впервые возникшими, электрокардиографически (ЭКГ) документированными, пароксизмами ФП [4, 9, 10, 11]. Гипертоническая болезнь была выявлена у 92 (68,15%), хронический бронхит - у 28 (20,74%), сахарный диабет - у 21 (15,56%), инфаркт миокарда в анамнезе - у 36 (26,67%), хронический холецистит - у 21 (15,56%), язвенная болезнь - у 26 (19,26%), ожирение - у 38 (28,15%) больных, у 96 (71,11%) - фиброз и кальциноз аорты, аортального и/или митрального клапанов. Контрольную группу

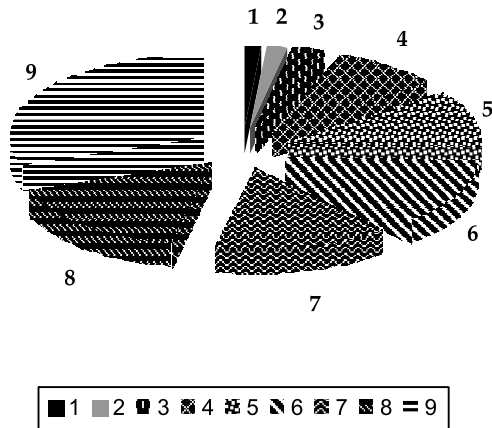
составили 38 больных ИБС без нарушений сердечного ритма (НСР). У 76 (56,30%) больных длительность аритмии до начала лечения составила до 1 суток, у остальных - от 1 до 7 суток (в среднем  $2,8 \pm 0,9$  суток). После купирования первого пароксизма ФП всем больным проводилась базисная антиангинальная терапия, включающая нитраты пролонгированного действия, антиагреганты. До развития первого пароксизма аритмии 56 (35,67%) из всех обследуемых больных в качестве гипотензивной терапии получали  $\beta$ -адреноблокаторы или антагонисты кальция: 6 (10,71%) из них принимали анаприлин в дозе 60-120 мг в сутки, 4 (7,14%) - локрен в дозе 10-20 мг в сутки, 25 (44,64%) - дилтиазем-ретард в дозе 90-180 мг в сутки, 10 (17,86%) - нифедипин-ретард в дозе 20-40 мг в сутки, 11 (19,64%) - амилодипин 5-10 мг в сутки, а остальные, включая пациентов перенесших инфаркт миокарда, - ИАПФ (каптоприл) в дозе 25-75 мг в сутки, эналаприл (эднит) в дозе 10-20 мг в сутки.

Выбор противорецидивной ААТ проводился с учетом клинической формы аритмии (вагусная, адренергическая или смешанная), функции синусового узла, состояния гемодинамики, характера дисфункции левого желудочка, а также антигипертензивного, антиангинального действия, хронотропных эффектов про-

**Таблица 1. Результаты тестирования противоаритмических средств у больных ИБС после купирования 1-2 клинических рецидивов пароксизмов МП, развившихся после устранения первого приступа аритмии**

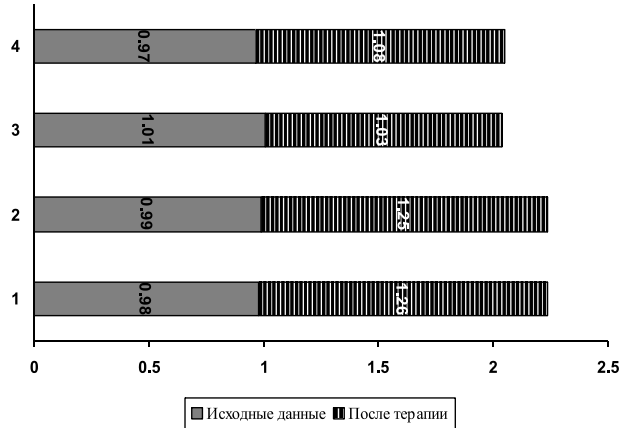
Группы больных	Больные ИБС после купирования 1-2 клинических рецидивов пароксизмов МП, n = 135			
	До ЧПЭКС		После ЧПЭКС	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Антиангинальная терапия, n = 135	478	14	712*	16
Диуманкал-форте, n = 32	456	11	1096*	12
Верапамил, n = 46	551	12	568	11
Дилтиазем-ретард, n= 34	597	11	1295*	16
Метопролол, n=60	456	11	995*	12
Атенолол, n = 44	467	12	436	
Пропафенон, n =47	585	14	570	16
Кордарон, n = 42	545	12	1190*	15
Соталол, n = 59	567	14	1185*	15
Хинидин, n = 27	486	12	580*	15
Этализин, n = 34	567	11	689*	12
Индивидуальный подбор	533	12	1205*	14

*Примечание:* \* - достоверность различия показателей в сравнении с результатами до ЧПЭКС (при  $p < 0,05$ )



**Рис. 1. Количество больных (в %) и характеристика противорецидивной ААТ пароксизмов ФП у больных ИБС (по данным тестирования с помощью ЧПЭКС)**

1 - этагизин, 2 - хинидин, 3 - пропафенон, 4 - диуманкал-форте, 5 - метопролол, 6 - дилтиазем-ретард, 7 - антиангинальная терапия, 8 - соталол, 9 - кордарон



**Рис. 2. Изменение диастолической дисфункции левого желудочка при применении диуманкала-форте**

1 - диуманкал-форте (n = 32), 2 - дилтиазем-ретард (n = 17), 3 - нолипрел (n = 22), 4 - метопролол (n = 22).

Примечание: \* - достоверное различие показателей в сравнении с исходными данными (при p < 0,05)

тивоаритмических средств, а также путем тестирования антиаритмических средств с помощью чрезпищевой электрокардиостимуляции (ЧПЭКС) [2, 3].

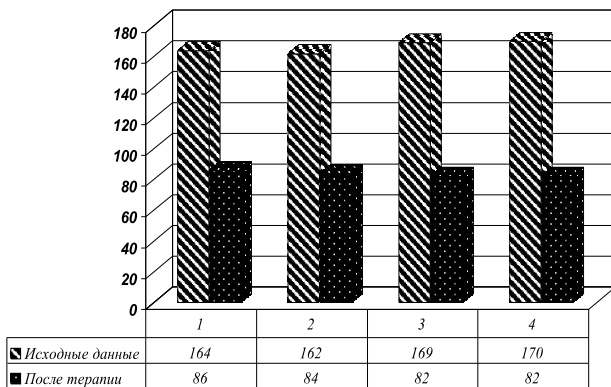
При выборе дифференцированной противорецидивной ААТ пароксизмов ФП в начале тестировали препараты II и IV классов, обладающих антиишемическим и противоритмическим действием [5, 6, 7, 8]. Анаприлин в дозе 60-120 мг в сутки, атенолол - 100-150 мг в сутки, дилтиазем - 180-240 мг в сутки, верапамил - 160-240 мг в сутки, диуманкал - 20-30 мг в сутки. Затем препараты Ia, Ic и III классов: этагизин (150 мг в сутки), соталол (120-240 мг в сутки), хинидин (кинилентин или хинидин дурулес) (1200 мг в сутки), пропафенон (400-600 мг), дизопирамид (600-800 мг в сутки) и в последнюю очередь - кордарон

(600-800 мг в сутки). В последний день приема каждого препарата повторяли ЧПЭКС (таблица).

Результаты тестирования противоритмических средств у больных ИБС после купирования 1-2 клинических рецидивов пароксизмов ФП, развившихся после устранения первого приступа аритмии представлены на рисунке 1.

Как видно из представленных данных, диуманкал-форте был эффективен у 11(8,15%) больных ИБС, причем его эффективность была сходна (по данным тестирования противоритмических средств с помощью ЧПЭКС) с препаратами III класса.

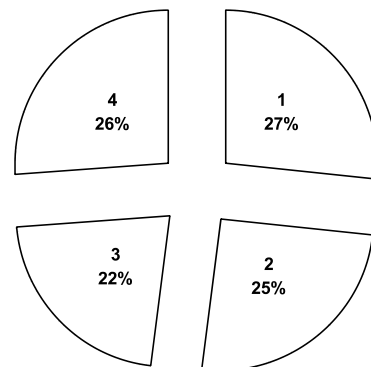
Динамика артериального давления и диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), определяемого при доплерэхокардиографии путем оценки



**Рис. 3. Динамика среднего артериального давления при применении диуманкала-форте**

1 - диуманкал-форте (n = 32), 2 - дилтиазем-ретард (n = 17), 3 - нолипрел (n = 22), 4 - амлодипин (калчек) (n = 12).

Примечание: \* - достоверное различие показателей в сравнении с исходными данными (при p < 0,05)



**Рис.4. Антиангинальный эффект при применении диуманкала-форте**

1 - диуманкал-форте (n = 32), 2 - дилтиазем-ретард (n = 34), 3 - верапамил (n = 46), 4 - метопролол (n = 60).

Примечание: \* - достоверное различие показателей в сравнении с диуманкалом-форте (при p < 0,05)

максимальной скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего (Е), позднего диастолического наполнения (А) и с расчетом показателя Е/А, при применении диуманкала-форте представлена на рисунках 2 и 3.

Наличие ДДЛЖ определяли по соотношению Е/А: значения Е/А менее 1,0 расценивали как I тип (нарушение расслабления) ДДЛЖ, а также диагностировали II тип (псевдонормальный) и III тип (рестриктивный) ДДЛЖ. Как видно из представленных данных, достоверное различие среднего артериального давления и характера ДДЛЖ наблюдалось после проведенного лечения, причем наблюдаемый гипотензивный эффект диуманкала-форте был сходен с такими препаратами, как нолипрел. Кроме того, отмечалось улучшение диастолической функции левого желудочка, а положительный эффект диуманкала-форте на ДДЛЖ был сходен с дилтиаземом-ретард.

Антиангинальный эффект при применении диуманкала-форте представлен на рисунке 4.

Наличие ишемических изменений оценивалось по данным суточного мониторинга ЭКГ или ЧПЭКС, причем положительный ишемический тест определялся при выявлении депрессии сегмента ST на 2 мм и более или при инверсии зубца Т.

Как видно из представленных результатов, при применении диуманкала-форте достоверно уменьшалась регистрация положительных ишемических изменений, причем наблюдаемый антиангинальный эффект был сходен с такими препаратами, как метопролол, что может быть связано с гипотензивным и антигипоксическим эффектами, а также с положительным влиянием на уменьшение ДДЛЖ.

Таким образом, положительный клинический эффект диуманкала-форте обусловлен гипотензивным, антигипоксическим эффектами и уменьшением диастолической дисфункции левого желудочка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абышев А.З. Диуманкал - высокоэффективный антагонист ионов кальция для лечения ишемической болезни сердца. СПб: Varcodes Production Ltd, 1997, 19 с.; 2. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. - Кардиология, 1999, т.39, N.2, с.4-9; 3. Чазов Е.И. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.

4. Duminda N. Wijeyesundera, Scott Beattie W., Ph.D M.D. et al. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery (A meta-analysis). - J. Am. Coll. Cardiol., 2003, v.41, p.1496-1505; 5. Elst M.E., Buurma H., Bouvy M.L. et al. Drug Therapy for Prevention of Recurrent Myocardial Infarction. - Ann. Pharmacother., 2003, v.37, N.10, p.1465-1477; 6. Fleckenstein A., Trithart H., Fleckenstein B. et al. A New group of competitive Calcium antagonists (Iproveratril, D600, Prenilamine) with highly potent inhibitory effects on extraction - contraction coupling in mammalian myocardium. - Pflügers Arch. Ges. Pysiol., 1969, v.307, p.25-27; 7. Heidenreich P.A., McDonald K.M., Hastie T. et al. Метаанализ испытаний по сравнению β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов при стабильной стенокардии. - JAMA, Россия, 2000, N.3, с.14-23; 8. Laragh J. H. et al. Calcium antagonists and cardiovascular prognosis: a homogenous group. - Im. J. Hypertens., 1996, v. 9, p. 99-109; 9. Lassnig A., Wutte M., Grubhofer G., et al. Diltiazem versus nitroglycerin for myocardial protection following coronary artery bypass grafting as assessed by dobutamine stress echocardiography. - Wien Klin Wochenschr., 2001, v.113, p.439-445; 10. Shapira O.M., Alkon J.D., Macron D.S., et al. Nitroglycerin is preferable to diltiazem for prevention of coronary by pass conduit spasm. - Ann. Thorac. Surg., 2000, v.70, p.883-888; 11. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., V. Rao V. et al. Calcium antagonists are associated with reduced mortality after cardiac surgery: a propensity analysis. - J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2004, v.127, N.3, p.755-762.

## SUMMARY

### *Clinical assessments of antirelapse antiarrhythmic therapy of diumancal-forte*

*E.M. Agayev*

*The aim of research was study of the action of diumancal-forte as antirelapse antiarrhythmic therapy for the prevention of paroxysms of auricles fibrillations at patients with ischemic illness of heart.*

*Experiments were applied on 135 patients by ischemic illness of the heart complicated with paroxysms of auricles fibrillation the first time arisen and electrocardiography documentary.*

*Apparently from the represented results, that the application of diumancal-forte authentically decreased registration of positive ischemic changes, and the observable antianginal effect was similar with classical antianginal drugs that can be connected with hypotensive and antihypoxic effects and reduction of diastolic dysfunctions of left ventricle.*

Поступила 09.11.2007



## Влияние комплексного лечения на синдром периферической вегетативной недостаточности

Е.С.Кипарисова, Л.М.Гусейнова

ИПК ФУ "Медбиоэкстрем", г. Москва

При построении реабилитационных программ мы ориентировались на комплексную оценку пациента по изучению стадии и тяжести синдрома периферической вегетативной недостаточности (СПВН) на фоне дорсопатии при остеохондрозе позвоночника (преимущественно на шейном уровне), темпа прогрессирования, синдромно-патологической характеристики, функциональных особенностей, степени выраженности психопатологического синдрома, что явилось основой для индивидуального подхода к реабилитации конкретного больного [1, 2, 3].

Было разработано 2 вида лечебных программ (ЛП) с учетом степени тяжести и наличия психопатологического синдрома при дорсопатии. В первой группе применяли: транскраниальную электростимуляцию (ТЭС), в сочетании с леривоном, сирдалутом, элементами психотренинга. Из них: женщин - 32, мужчин - 26.

Во вторую группу (применение ТЭС, нестероидных средств, сосудистых препаратов, антидепрессантов - амитриптилин) вошли 67 человек. Из них женщин - 38 человек, мужчин - 29 человек. Структура и распределение больных в первой и второй группах по полу, возрасту и длительности заболевания свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ ). Репрезентативность групп обеспечивала их объективную сопоставимость.

Для проведения ТЭС нами использовался аппарат "Трансаир-01". Названием аппаратов служит аббревиатура - транскраниальный стимулятор. Сеансы ТЭС проводились ежедневно в дневные часы длительностью в 30 минут. Всего выполнялось 10 процедур. После 10 процедур ТЭС фиксировались все изучаемые параметры и затем больные в течение 5 дней прослушивали аудиокассету с контролем освоения ими навыков релаксации. После терапевтической беседы, которая занимает около 15 минут, идет прослушивание лечебной музыки. Затем произносятся лечебные внушения.

Способ комплексного лечения, разработанный нами, позволял преодолеть ряд указанных недостатков. Способ комплексного лечения СПВН в сочетании с болевым симптомом комплексом осуществляли следующим образом. Предварительно не менее, чем за неделю до выполнения сеансов электростимуляции эндорфинных структур мозга, больным назначали для приема антидепрессанта леривон в дозе, равной 7,5 мг за 30 минут до сна. Через двое суток, дозу антидепрессанта увеличивают вдвое, т.е. до 15 мг. Учитывая по-

ложительное влияние на сон, больные начинали испытывать позитивное действие с первых суток. К 7 дню наступал анксиолитический и антидепрессивный эффект. Поэтому с 8 дня начинали выполнять сеансы транскраниальной электростимуляции. Причем, для потенцирования анальгезирующего действия прямого антиноцептивного действия и миорелаксации за 40 минут до каждого сеанса электростимуляции, пациенты принимали миорелаксант сирдалуд в дозе, равной 4 мг. После проведения десяти сеансов транскраниальной электростимуляции пациенты продолжали прием сирдалуда и леривона продолжительностью до 1-1,5 месяцев в той же дозе. При достаточном антидепрессивном эффекте дозу леривона увеличивали до 30 мг.

У 47 больных данной группы имелась зависимость от медикаментозных препаратов (29-анальгетики, 18-транквилизаторы). Им разъяснялась необходимость прекращения постоянного приема этих препаратов на период проведения курса лечения. При значительном усилении интенсивности боли пациенты могли принимать анальгетики эпизодически.

Больным назначали для приема антидепрессанта леривон в дозе, равной 7,5 мг за 30 минут до сна. Не менее, чем через двое суток, дозу антидепрессанта увеличивали вдвое, т.е. до 15 мг. Учитывая положительное влияние на сон, больные начинали испытывать позитивное действие с первых суток. К 7 дню наступал анксиолитический и антидепрессивный эффект. Поэтому с 8 дня начинали выполнять сеансы транскраниальной электростимуляции. Причем, для потенцирования анальгезирующего, оказания прямого антиноцептивного действия и миорелаксации за 40 минут до каждого сеанса электростимуляции пациенты принимали миорелаксант сирдалуд в дозе равной 4 мг. После проведения десяти сеансов транскраниальной электростимуляции больные продолжали прием сирдалуда и леривона продолжительностью до 1-1,5 месяцев в той же дозе. Для 5 больных дозировка леривона 15 мг оказалась недостаточной и была увеличена до 30 мг в сутки. Сеансы ТЭС проводились ежедневно, в дневные часы, длительность составляла 30 минут. Всего выполнялось 10 процедур. Подбор режима лечения осуществлялся индивидуально. Начинать с минимальной величины стимулирующего тока 1,0 мА при первом сеансе. В дальнейшем, с учетом индивидуальной переносимости и клинического эффекта, силу тока увеличивали до 3-5 мА. После лечения методом ТЭС использовалось психотерапевтическое воздействие. Основой данной методики являлось взаим-

ное усиление действия таких методов лечения как транскраниальная электростимуляция эндорфинергической системы мозга с одной стороны, и рациональная, суггестивная, а также тренировочная психотерапия в сочетании с музыкотерапией - с другой стороны. Во время процедуры ТЭС включалась аудиокассета.

Таким образом, в процессе электропсихотерапии больные овладевали навыками психофизической саморегуляции, которые расширяли их адаптационные возможности личности, что очень ценно для реабилитации больных СПВН на фоне дорсопатии шейного отдела позвоночника.

У 6 пациентов из-за неприятных субъективных ощущений, не удавалось достичь силы тока, дающей реальный анальгезирующий эффект (3 мА), однако лечение не прекращалось. По существу, имела место плацебо-имитация ТЭС. Такая сила тока давала сенсорные ощущения, но не вызывала активацию опиатной системы мозга. Вместе с тем, эти пациенты не хотели отказываться от лечения "новым методом". Поэтому субъективный позитивный настрой в сочетании с отсутствием объективно-необходимых терапевтических параметров создавал модель плацебо-эффекта ТЭС. У остальных больных переносимость процедур была хорошей. Уже на 1-2 сеансах ТЭС удавалось достичь силы тока 3 мА, т.е. оптимальной величины.

Отчётливое анальгезирующее действие проявлялось в основном после 54 процедуры ТЭС. Полученный эффект нарастал при последующих сеансах. Осложнений не наблюдалось. У 15 больных возникало ощущение металлического привкуса в полости рта, у 9 пациентов - мерцание ярких вспышек света перед глазами. По окончании процедуры эти явления полностью проходили.

Уменьшение интенсивности боли сопровождалось статистически достоверным уменьшением среднего количества болевых точек, источников периферической болевой импульсации, снижением напряжения мышц. Кроме того, отмечено повышение величины порогов болевой чувствительности. Больным, у которых по окончании курса ТЭС (8 человек) сохранялась активность, МФТТ, ЛМГ, дополнительно выполнялось местное воздействие (введение новокаина, ЧЭНС). Местное воздействие дало эффект 6 пациентам.

Следовательно, произошла инверсия показателей по отношению к физиологическому коридору у большинства больных. В процессе лечения также происходила гармонизация основных показателей, нивелировалась асимметрия право/лево, верх/низ. Значимые различия были получены по величине средней электропроводности. Следует отметить, что у больных, не имевших эффекта от лечения, этот показатель не только не увеличился, но даже понизился по сравнению с исходной величиной.

В процессе лечения зафиксирован противотрещотный и антидепрессивный эффект, вегетостабилизирующее действие. Значимого влияния на личностную тревожность и суммарный уровень артериально-

го давления не выявлено. Однако у больных, имевших склонность к колебаниям АД, отмечалась его стабилизация.

Приведённые результаты демонстрируют, что после проведённого лечения выявлена чёткая тенденция к уменьшению интенсивности боли, влияния её на жизнь, снижению выраженности аффективного дистресса, повышению качества жизни.

В итоге лечение позволило улучшить состояние 58 больных, страдающих терапевтически резистентными формами СПВН. Наряду с отчётливым анальгезирующим эффектом, выявлено выраженное антидепрессивное, миорелаксирующее, а также вегетостабилизирующее действие разработанного способа лечения. Способ позволил получить позитивные результаты и в случаях "анальгетик-зависимых" вариантов СПВН. Представленность плацебо-эффекта составила 5,2%. 37 пациентов полностью прекратили приём анальгетиков. У 1 больной был прекращён приём преднизолона.

Таким образом, комплексный способ лечения больных оказался достаточно эффективным, патогенетически направленным, что подтверждалось не только анальгезией, но и нормализацией ряда показателей.

Во второй группе из 67 больных СПВН лечение включало традиционную фармакотерапию и физиотерапию. При этом терапия дополнялась процедурами ТЭС, количество и время которых было идентичным первой группе. Перед началом лечения психофизиологическая зависимость от анальгетиков и транквилизаторов зафиксирована у 29 больных. С этими пациентами проводилась беседа, в которой разъяснялась целесообразность постоянного применения этих медикаментов.

Оптимальная сила тока (не менее 3 мА) достигалась, как правило, на 3-4 процедуре ТЭС. Однако у 7 (10,44%) больных сделать это не удалось ввиду плохой переносимости.

Редукция болевого синдрома в данной группе сопровождалась статистически достоверным уменьшением количества болевых точек, ростом величины порогов болевой чувствительности. Однако влияние на источники периферической болевой импульсации и миорелаксирующее действие было недостаточным. В связи с этим, терапия 16 пациентов была дополнена местным воздействием. По окончании этих манипуляций активность источников периферической болевой импульсации уменьшилась, но у 9 человек полностью не купирована.

Таким образом, во второй группе основные изменения показателей электропунктометрического исследования были аналогичными первой. Идентичность выражалась в инверсии по отношению к физиологическому коридору, росте величины среднего значения электропроводности. Однако не отмечено достоверной динамики коэффициента "право/лево".

У больных, имевших тенденции к колебаниям артериального давления, с 7 процедуры отмечалась его

стабилизация.

Анальгезирующее действие ТЭС сопровождалось у 12 больных ощущением металлического привкуса в полости рта, у 11 - фотопсиями. 2 больных после процедуры в течение 40-50 минут испытывали состояние эйфории.

Следовательно, проведённое лечение позволило получить позитивные результаты у 41 больного с СПВН во второй группе. Выявлено позитивное влияние на показатели электропунктометрии, на уровень реактивной тревожности, уровень депрессии, выраженность синдрома вегетативной дистонии, на величину частоты сердечных сокращений и на качество ночного сна. Динамика показателей комплексного болевого опросника и теста "качество жизни" также подтверждала позитивное влияние ТЭС при СПВН.

Однако следует отметить, что, как динамика основных показателей, так и общие результаты лечения во второй уступали таковым в первой. Особенно отчётливо проявлялось недостаточное миорелаксирующее действие и влияние на периферические источники болевой импульсации. Осложнений в ходе проведённого лечения не отмечено.

Интегративный показатель эффективности лечения, общий результат терапии больных в первой были достоверно выше и составляли соответственно: ИПЭЛ=18,5±1,1; ОР=3,7±0,18 баллов, тогда как во второй данные показатели были равны ИПЭЛ=15,5±0,9 и ОР=3,1±0,14 баллам ( $p<0,05$ ).

Анализ структуры результатов лечения больных выявил преобладание отличных и хороших исходов в первой группе и более высокий процент неудовлетворительных результатов во второй группе ( $p<0,05$ ).

Результаты лечения разработанным способом были достоверно выше, чем при сочетании ТЭС с традиционной фармакотерапией и физиотерапией. Вместе с тем, по числу удовлетворительных результатов, оказавшихся значительным в обеих подгруппах, достоверных различий не получено. Эти пациенты имели незначительную положительную динамику. Их высокая представленность в обеих подгруппах ещё раз подчёркивает сложность терапии и высокую терапевтическую резистентность СПВН.

На эффективность лечения больных с СПВН с достаточной степенью достоверности отрицательно влияли следующие факторы: длительность заболевания свыше 1 года, значительная выраженность депрессии, сформировавшееся невротическое развитие личности (в частности - ипохондрический и истерический варианты), выраженность социальной дезадаптации (наличие группы инвалидности при отсутствии установки на возвращение к работе или установка на получение группы инвалидности). Существенным неосознаваемой "условной желательностью" заболевания. При этом больные получали возможность избежать хронические фактором оказалось сочетание актуальных психогений с психотравмирующие ситуации в связи с заболеванием (особенно на рабо-

те), избегать ответственности за свою бездеятельность в этих ситуациях, получать социальные льготы в связи с болезнью.

Негативным фактором оказалась значительная распространённость боли, а также её проявление в виде "разбросанных" болей. Обращает на себя внимание тот факт, что при "абузусном" (анальгетикзависимом) варианте СПВН результаты лечения оказались достаточно высокими. Отказ от анальгетиков в сочетании с медикаментозными препаратами других групп и активацией антиноцицептивной системы дали эффект у 34 из 42 пациентов с этой формой СПВН. Результаты проведённого лечения демонстрируют существенную роль хронического злоупотребления обезболивающими препаратами в поддержании СПВН. Следует также подчеркнуть, что наличие источников периферической болевой импульсации не являлось прогностически-неблагоприятным фактором. В процессе лечения они инактивировались достаточно успешно. Таким образом, на результаты лечения СПВН решающим образом влияют распространённость и длительность боли, выраженность и качество невротических проявлений, степень социальной дезадаптации больных.

Следовательно, при проведении ЛП отмечалось выраженное улучшение качества жизни, о чем свидетельствовало преобладание доли больных при оценке глобальной шкалы как пациентом, так и врачом со знаком "(+)" и "0". Эти оценочные критерии соответствовали степени выраженности дезадаптационного синдрома в сферах социальной жизни: трудовой, семейной, бытовой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М., Данилов А. Б. Сегментарная вегетативная регуляция при психовегетативных расстройствах. - Невропатология и психиатрия, 1994, N.5, с.3-7; 2. Войтенко Р.П., Кацнельсон Я.С., Капустин С.М. Использование транскраниальной электроанальгезии при операциях на периферической нервной системе - В сб.: Транскраниальной электростимуляция. СПб, 1998, с.305-309; 3. Игнатов Ю.Д., Качан А.Т., Васильев Ю.Н. Акупунктурная анальгезия: экспериментально-клинические аспекты. Л., 1990, 256 с.

## SUMMARY

### *Influence of complex treatment to the peripheral vegetative deficiency syndrome*

*E.Kiparisova, L.Guseynova*

*Two types of therapy programs have been worked out according to the degree of gravity and psychopathological syndrome associated with dorso-pathy. Transcranial electrostimulation (TES) combined with levorin, sirdalud and psychotraining (58 patients) belong to type 1. TES therapy combined with non-steroid anti-inflammatory medications, vascular treatment and antidepressants (67 patients). The integrated therapy has proved to be effective and pathogenically oriented. That was supported by analgesia as well as normalization of a number of indicators of electro-puncture research.*

Поступила 14.11.2007

# Изучение острой токсичности препарата "Нафталановое масло в микрокапсулах"

Г.А.Кязимов, Н.С. Никитина

Научно-производственное объединение Фармации и Медтехники Минздрава  
Азербайджанской Республики, г.Баку;  
ГП "ГНЦЛС" Министерства Здравоохранения Украины, г.Харьков

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Целью данных исследований явилось изучение токсичности препарата "Нафталановое масло в микрокапсулах" [1] сравнительно с референтным препаратом - "Нафталановым маслом, [2] жидкостью для наружного применения", которая производится фирмой "BIOIL LTD" (Азербайджан) в острых опытах на крысах при накожном нанесении. Токсикологические аспекты препарата "Нафталановое масло" изучены в работах [3, 4, 5].

При проведении экспериментов руководствовались методическими рекомендациями [6].

Объектами исследований служили образцы препаратов "Нафталановое масло в микрокапсулах", а также "Нафталановое масло, жидкость для наружного применения".

"Нафталановое масло, жидкость для наружного применения" содержит в качестве действующего вещества нафтеновые углеводороды 98 %, изоалканы (изопарафины) 2 %.

Исследования проведены на нелинейных белых крысах обоего пола. Исходная масса тела крыс самцов и самок составила 235-255 г. В каждой экспериментальной группе насчитывалось 5 самок и 5 самцов. Всего в эксперименте использовано 20 крыс.

С животными обращались в соответствии с правилами "Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей" [7].

Животные были получены из вивария ГП "ГНЦЛС", г. Харьков, (Украина). Во время эксперимента животные находились в виварии при 18-22°C, влажности 50-60%, естественном световом режиме "день-ночь", в стандартных пластиковых клетках, на стандартном пищевом рационе.

Острую токсичность сравниваемых препаратов изучали при нанесении на кожу животных.

За 24 часа до начала эксперимента у крыс выстригали шерсть на спине, боках и животе. Площадь, на которую наносили изучаемые препараты, в среднем составила 187 см<sup>2</sup>, что соответствует приблизительно 50% от общей поверхности тела крыс. Исследуемые образцы наносили на выстриженные участки кожи в дозе 6 мл/кг.

Наблюдение за животными проводили в течение 2-х недель.

Критериями суждения о токсичности препаратов служила клиническая картина интоксикации и выживаемость животных. Кроме того, у крыс всех групп тестировали основные интегральные показатели: динамику массы тела (0, 1, 5, 14 сутки); биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени животных: содержание общего белка, альбумина, тимоловый показатель (14 сутки). Содержание общего белка определяли биуретовым методом; альбумин по реакции с бромкрезоловым зеленым; показатель тимоловой пробы по осаждению белковых фракций тимоловым реактивом (диагностические наборы "Филисит Диагностика", Украина, сер. 10905, 10505 и 40106) [8].

Все полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики. В данном отчете принят уровень значимости  $p \leq 0,05$ . Проверка гипотезы о равенстве двух средних производилась с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок [9, 10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТА

В результате проведенных исследований установлено, что после однократного накожного воздействия изучаемых препаратов в исследуемой дозе у животных в течение эксперимента отмечались сходные симптомы клинической интоксикации: гиподинамия, учащенное дыхание, слабая реакция на тактильные и звуковые раздражители. Через 2,5-3,0 часа после введения исследуемых препаратов состояние экспериментальных животных нормализовалось и не отличалось от состояния интактных животных.

В течение эксперимента гибели крыс-самок не отмечалось. Гибель крыс-самцов регистрировалась на 7-е сутки (Нафталановое масло) и 14-е сутки ("Нафталановое масло в микрокапсулах").

Наблюдение в течение 14 суток не выявило патологии в состоянии шерстного покрова, кожи, слизистых оболочек, поведении животных, а также в потреблении пищи и воды. Параметры изучения острой токсичности представлены в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 2, следует,

Таблица 1. Параметры токсичности препарата

Препарат	Вид животных	Пол животных	n	Путь введения	Доза, мл/кг	Летальность, %
Препарат сравнения	Крысы	Самцы	5	Накожный	6,0	0
		Самки	5		6,0	0
Исследуемый препарат	Крысы	Самцы	5	Накожный	6,0	20
		Самки	5		6,0	0

**Таблица 2. Изменение массы тела крыс при остром воздействии препаратов**

Период Наблюдения	Масса, г			
	Препарат сравнения		Исследуемый препарат	
	самцы	самки	самцы	Самки
Исходные данные	246,0±2,44	246,0±2,45	245,0±2,74	247,0±2,00
1 сут	239,0±5,10	244,0±1,87	240,0±3,54	243,0±1,23
5 сут	238,8±8,26	234,0±4,30	213,0±11,3	215,0±3,54 <sup>1,3</sup>
14 сут	246,0±2,45	211,0±7,31	235,0±9,35	193,0±6,82

Примечание : <sup>1</sup> – p≤0,05 относительно исходных данных  
<sup>3</sup> – p≤0,05 относительно препарата сравнения

**Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови после острого воздействия препаратов**

Биохимические показатели	Препарат сравнения		Исследуемый препарат	
	самцы	самки	самцы	Самки
Общий белок, г/л	65,81±3,32	62,35±1,22	66,32±2,36	69,69±1,45 <sup>3</sup>
Альбумин	26,75±1,33	27,13±1,35	28,98±1,12	31,72±1,34 <sup>3</sup>
Тимоловая проба, ед	0,94±0,09	0,70±0,19	0,97±0,20	0,74±0,03

Примечание : <sup>3</sup> – p≤0,05 относительно препарата сравнения

что сравниваемые препараты при однократном накожном воздействии оказывают различное влияние на массу тела животных. Так, масса тела самцов в течение эксперимента практически не изменялась, в то время как масса тела крыс-самок уменьшилась к концу периода наблюдения по сравнению с исходными данными.

Биохимические исследования (табл. 3) показали, что однократное накожное воздействие изучаемых препаратов не оказывало влияния на показатели, характеризующие функциональное состояние печени крыс-самцов: концентрация общего белка, альбумина

и показатель тимоловой пробы не претерпевали существенных изменений. Между показателями животных, подвергавшихся воздействию исследуемого препарата и препарата сравнения, достоверные отличия отсутствовали. В сыворотке крови самок крыс незначительно увеличивается концентрация общего белка и альбумина по сравнению с препаратом сравнения. Однако эти изменения находились в допустимых пределах физиологической нормы крыс [11].

Патоморфологическое исследование крыс, самцов и самок, после острого воздействия исследуемого препарата проводили на 14 сутки после однократного

**Таблица 4. Коэффициенты массы внутренних органов крыс после острого накожного воздействия препаратов**

Органы	Препарат сравнения		Исследуемый препарат
	Самцы		
Сердце	0,37±0,01		0,35±0,007
Легкие	0,70±0,027		0,72±0,04
Печень	3,12±0,18		3,15±0,25
Селезенка	0,49±0,07		0,44±0,07
Надпочечники	0,023±0,0017		0,025±0,0027
Почка левая	0,36±0,013		0,36±0,02
Почка правая	0,37±0,011		0,36±0,015
Яичко левое	0,56±0,04		0,59±0,037
Яичко правое	0,56±0,04		0,61±0,034
Тимус	0,08±0,022		0,09±0,009
	Самки		
Сердце	0,41±0,02		0,44±0,03
Легкие	1,10±0,08		1,12±0,14
Печень	3,44±0,12		3,41±0,41
Селезенка	0,40±0,075		0,34±0,06
Надпочечники	0,039±0,0033		0,038±0,0022
Почка левая	0,42±0,012		0,41±0,03
Почка правая	0,43±0,016		0,41±0,03
Тимус	0,10±0,020		0,05±0,003

накожного нанесения. Животные всех групп были пониженной упитанности, с признаками диареи. При вскрытии выявлено, что расположение органов, их внешний вид, состояние паренхиматозных органов на разрезе соответствует норме. Слизистые полости тела блестящие, бледно-розового цвета, без налета. Обращали на себя внимание уменьшенные размеры тимуса и селезенки части крыс всех опытных групп. При вскрытии желудков всех крыс, отмечена гиперемия слизистой. Шерсть на местах аппликаций подрастала ровная и густая, кожа не изменена.

Показатели коэффициентов массы внутренних органов крыс после введения исследуемого образца (табл. 4) не отличаются от показателей препарата сравнения.

Результатами проведенных исследований установлено, что препараты "Нафталановое масло в микрокапсулах" и "Нафталановое масло" при однократном накожном нанесении в дозе 6 мл/кг:

- вызывают гибель 20% крыс-самцов;
- оказывают влияние на динамику массы тела крыс-самок;
- проявляют половую чувствительность;
- не влияют на биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени крыс;
- не оказывают влияния на коэффициенты массы внутренних органов крыс;
- вызывают гиперемиию слизистой желудка;

Таким образом, сравнительное изучение острой токсичности показало, что препарат "Нафталановое масло в микрокапсулах" идентичен препарату сравнения - Нафталановое масло, жидкость для наружного применения, которое производится фирмой "BIOIL LTD" (Азербайджан).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кязимов Г.А. "Нафталановое масло" в микрокапсулах. - Азербайджанский Фармацевтический и фармакотерапевтический журнал, 2007, N.2, с.68-72;
2. Кязимов Г.А. Новые отечественные препараты - "Нафталановое масло" и "Нафталановая мазь". - Азербайджанский Фармацевтический журнал, 2003, N.2, с.55-62;
3. Кязимов Г.А., Савинова Т.Б. Общетокические свойства "Нафталановое масло" и "Нафталановая мазь". - Журнал "Метаболизм", 2005, N.1, т.6, с.47-52;
4. Кязимов Г.А., Искандаров Т.М. Изучение острой токсичности препарата "Нафталановое масло". - Азербайджанский фармацевтический журнал, 2005, N.1, т.5, с.58-61;
5. Кязимов Г.А., Савинова Т.Б. Исследование токсичности препарата "Нафталановое масло" на кроликах в подостром эксперименте. - Биомедицина, 2005, N.4, с.11-14;
6. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг И.М. Экспериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ, 2001, с.74-98;
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /Ю.М.Кожем'якин, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова / К.: Авіцена, 2002, 156 с.;
8. Клінічна лабораторна діагностика. Практичні заняття з клінічної біохімії /Аксененко Л.П., Баркаган З.С., Гетте З.П. та ін. За ред. М.А. Базарнової, З.П. Гетте - К.: Вища школа, 1994, 423 с.;
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: Морион, 2000, 320 с.;
10. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. - СПб.: Питер, 2003, 688 с.;
11. Проблема нормы в токсикологии. (Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). /Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О. и др./ Под ред. Проф. И.М. Трахтенберга - М.: Медицина, 1991, с.204.

## SUMMARY

### *Studying of cute toxicity of the 'Naftalan oil in micro capsules' preparation*

*H.Kazimov, N.Nikitina*

*During results of the experiment it was determined that researched preparations by one-time application on the skin with dosage of 6 ml/kg result in death of 20% of rats.*

Поступила 15.11.2007

## Оценка медико-социальной значимости зубочелюстных аномалий среди детей г. Баку

**И.М.Фарез**

Азербайджанской Медицинский Университет, г.Баку

Зубочелюстная система - эволюционно сформировавшийся орган, предназначенный для обеспечения жизненно необходимых функций организма - жевательных, барьерных, речевых, вкусовых, эстетических и прочих. Естественно, при ее дефектах и аномалиях перечисленные функции выполняются с изъянами, что отражается на функционировании всего организма, учитывая системное значение этого органа. В этом отношении медико-социальная значимость зубочелюстных аномалий (ЗЧА), имеющих массовое и повсеместное распространение, неоспорима. Особенно эта значи-

мость выражена среди детей, так как для развивающегося организма нормальное функционирование зубочелюстной системы необходимое условие [5, 8, 14, 13].

Наряду с этим, отношение населения к ЗЧА неадекватное. Многие родители детей с ЗЧА при отсутствии выраженных изъянов, прежде всего, эстетических, не считают необходимым обращение за ортодонтической помощью. В немалой степени этому способствует и дороговизна корзины ортодонтических услуг. Ко всему, и медицинская общественность, включая и стоматологов, не всегда объективно оцени-

**Таблица 1. Нозоструктура и удельный вес заболеваемости, зарегистрированной за последние 2 года среди детей с ЗЧА и без ЗЧА**

Нозоструктура заболеваемости	Дети с ЗЧА										Дети без ЗЧА (n=571)	
	Удельный вес заболеваемости среди детей с разными группами нозоформ ЗЧА											
	Зубные аномалии (n=341)		Аномалии положений зубов (n=132)		Аномалии зубных дуг (n=108)		Аномалии прикуса (n=243)		Всего (n=797)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тонзиллит	46	14,6±2,0	7	5,3±2,0	4	3,7±1,6	40	16,5±2,4	97	12,2±1,2	24	4,2±0,8
Тонзиллоэктомия	20	6,7±1,4	4	3,0±1,5	3	2,8±1,6	15	6,2±1,6	42	5,3±0,8	6	1,1±0,4
ОРЗ	33	10,5±1,7	18	13,5±3,0	14	13,0±3,3	37	15,2±2,3	102	12,8±1,2	46	8,1±1,1
Фарингит	26	8,3±1,6	4	3,0±1,5	4	3,7±1,6	14	5,8±1,5	48	6,0±0,8	20	3,5±0,8
Бронхит	20	6,7±1,4	3	2,3±1,3	3	2,8±1,6	16	6,6±1,6	42	5,3±0,8	18	3,2±0,7
Астма	18	13,7±1,9	3	2,3±1,3	3	2,3±1,6	14	5,8±1,5	38	4,8±0,8	12	2,1±0,6
Сердечно-сосудистые	8	2,5±0,9	2	1,5±1,1	-	-	4	1,6±0,8	14	1,8±0,5	3	0,5±0,3
Диспепсия	57	18,2±2,2	7	5,3±2,0	7	6,5±2,4	38	15,6±2,3	109	13,7±1,2	31	5,4±1,0
Эндокринологические	4	1,2±0,5	-	-	2	1,9±1,3	3	1,2±0,7	9	1,1±0,4	4	0,7±0,3
Инфекционные	14	4,5±1,2	7	5,3±2,0	4	3,7±1,6	13	5,3±1,4	38	4,8±0,8	9	1,6±0,5
Паразитарные	8	2,5±0,9	2	1,5±1,1	3	2,3±1,6	5	2,1±0,9	18	2,3±0,5	6	1,1±0,4
Аллергические	17	5,0±1,2	6	4,5±1,8	5	4,6±2,0	16	6,6±1,6	44	5,5±0,8	20	3,5±0,8
Дерматологические	4	1,2±0,6	2	1,5±1,1	-	-	4	1,6±0,8	10	1,3±0,4	4	0,7±0,3
Кишечные расстройства	8	2,5±0,9	-	-	2	1,9±1,3	2	0,8±0,5	12	1,5±0,4	5	0,9±0,4
Общая заболеваемость	283	90,1±1,7	65	49,2±4,4	54	50,0±4,8	221	90,9±1,8	623	78,2±1,5	208	36,4±2,0
Не определено	22	7,0±1,4	15	11,4±2,8	12	11,1±3,0	18	7,4±1,7	67	8,4±1,0	62	10,9±1,3

вают значимость ортодонтической реабилитации детей [9, 7, 19, 18].

В связи с этим, выявление всего спектра отягочающего влияния ЗЧА на здоровье детей, на их психо-эмоциональное состояние, физическое развитие и успеваемость представляет актуальность не только для достоверной оценки медико-социальной значимости ЗЧА, но и может послужить для интенсификации развития ортодонтической службы и более максимальному охвату детского населения ортодонтической помощью [6, 4, 16, 17].

С учетом сказанного, нами проведены исследования по оценке медико-социальной значимости ЗЧА среди детского населения г.Баку, результаты которых представлены в настоящем сообщении.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** На основании сочетанного ортодонтического и стоматологического исследова-

ния в дошкольных учреждениях и школах в разных районах г.Баку методом случайной выборки отобраны 1368 детей, из числа которых сформированы 2 группы: 571 ребенок со здоровой полостью рта и без ЗЧА (контроль) и 797 ребенка с ЗЧА. Среди последних диагностированы 4 группы нозоформ ЗЧА, зубные аномалии - 314 детей, аномалии положений зубов - 132 ребенка, аномалии зубных дуг - 108 детей, аномалии прикуса - 243 ребенка. В обеих группах детей разделили на 3 возрастные подгруппы, соответствующих ортодонтическому состоянию зубочелюстной системы: молочный прикус (до 6-7 лет), сменный прикус (7-10 лет), постоянный прикус (11-16 лет) [10]. При диагностировании разных нозоформ ЗЧА использовали новые методологические подходы [2, 15] и специализированные атласы [1, 12].

В результате анкетирования детей и их родителей определили частоту заболеваемости, ее нозоформы и краткость в обеих группах детей за последние 2 года. Путем традиционного стоматологического осмотра полости рта выявили частоту кариеса и воспалительных заболеваний

**Таблица 2. Частота стоматологической заболеваемости в разных группах детей**

Нозоформы и их клинические формы	Частота стоматологической заболеваемости					
	Дети с ЗЧА (n=797)		Дети без ЗЧА (n=571)		Достоверность различия	
	абс	%	абс	%	t	P
<b>Кариес:</b>	206	25,8±1,6	118	20,7±1,7	2,19	<0,05
Поверхностный						
Средний	173	21,7±1,5	93	16,3±1,5	2,55	<0,05
Глубокий	142	17,8±1,4	71	12,4±1,4	2,73	<0,01
Пломбированный	116	14,6±1,3	54	9,5±1,2	2,88	<0,01
Всего	637	79,9±1,4	336	58,8±2,1	8,37	<0,001
<b>ВЗП:</b>	416	52,2±1,8	195	34,2±2,0	6,69	<0,001
Из них сочетания кариеса и ВЗП	226	28,4±1,6	117	20,5±1,7	3,39	<0,001

**Таблица 3. Уровни успеваемости разных групп школьников согласно обобщенным оценкам педагогов**

Обобщенные уровни успеваемости	Частота уровней успеваемости				Достоверность различия	
	Школьники с ЗЧА (n=630)		Школьники без ЗЧА (n=351)			
	абс	%	абс	%	t	P
Относительно удовлетворительный	77	12,2±1,3	22	6,3±1,1	3,47	<0,001
Удовлетворительный	298	47,3±2,0	101	28,8±2,4	5,93	<0,001
Хороший	124	19,7±1,6	117	33,3±2,5	4,58	<0,001
Отличный	46	7,3±1,0	77	21,9±2,2	6,03	<0,001
Не определено	85	13,5±1,4	34	9,7±1,6	1,78	>0,05

пародонта (ВЗП) и целостность зубных рядов [4]. По нашему предложению педагоги школ 630 школьникам с ЗЧА и 351 школьнику без ЗЧА сформировали обобщенные оценки уровня успеваемости и физической активности (на основании посещаемости уроков физической культуры). При статистической обработке результатов использовали критерий Стьюдента [3].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** На основании анкетирования среди детей в течение последних 2 лет выявлены 14 нозоформ различной заболеваемости, но если их суммарный показатель среди детей с ЗЧА составляет 78,2±1,5%, то среди детей без ЗЧА данный показатель намного ниже - 36,4±2,0% (t=16,72; p<0,001). Надо отметить, что столь высокая заболеваемость детей характерна для многих стран мира и вызвана она снижением общего потенциала здоровья детей [11], но превалирование ее среди детей с ЗЧА свидетельствует об отягощающем воздействии их на организм и создании предпосылок для различной заболеваемости, частота которой варьирует в широких пределах (табл. 1).

Так, по частоте выявляемости все нозоформы можно разделить на 3 группы. Первую группу составляют тонзиллит, ОРЗ и диспепсия, их частота находится в пределах от 12,2±1,2 до 3,7±1,2% случаев (t= 0,88; p>0,05). На наш взгляд, это связано не только с возможными системными проявлениями ЗЧА, что еще изучено очень слабо, сколько с физиологическими аспектами. Во-первых, при ЗЧА гигиенический статус

полости рта, как нами установлено, весьма низкий, а это является прямым свидетельством интенсивной заселенности полости рта микроорганизмами. В результате, среди детей повышается риск развития ОРЗ, тонзиллита, его хронизации и последующей тонзиллоэктомии. Во-вторых, нарушение жевательной функции при ЗЧА, как известно, отягощающе действует на желудочно-кишечный тракт, предвестником которого является диспептический синдром. Частота остальных нозоформ заболеваемости намного ниже.

В группе детей с ЗЧА в течении 2 лет было зафиксировано 89 случаев госпитализации (11,2±1,1%), в группе детей без ЗЧА всего 28 случаев (4,9±0,9%; t=4,44; p<0,001). Очень высоким оказался и уровень стоматологической заболеваемости, прежде всего, кариесом и ВЗП (табл. 2).

В общей сложности кариес выявлен у 79,9±1,4% детей с ЗЧА и 58,8±2,1 детей без ЗЧА (t=8,37; p<0,001), ВЗП - соответственно у 52,2±1,8 и 34,2±2,0 детей (t=6,69; p< 0,001), в том числе сочетания кариеса и ВЗП - у 28,4±1,6 и 20,5±1,7% детей (t=3,39; p<0,001). Низкий гигиенический статус полости рта и обусловленный им высокий уровень заболеваемости кариесом и ВЗП, с одной стороны, и недостаточная эффективность лечения этих заболеваний, с другой стороны, приводит к тому, что нередко избирается наиболее радикальная лечебная мера удаления больных или причинных зубов. Но даже по числу удаленных

**Таблица 4. Характер посещаемости уроков физической культуры разными группами школьников**

Посещаемость уроков физической культуры	Частота посещаемости уроков				Достоверность различия	
	Школьники с ЗЧА (n=630)		Школьники без ЗЧА (n=351)			
	абс	%	абс	%	t	P
Освобождены	72	11,4±1,3	20	5,7±1,2	3,22	<0,01
Посещают редко	147	23,3±1,7	62	17,7±2,0	2,53	<0,05
Малоактивны	186	29,5±1,8	88	25,1±2,3	1,51	>0,05
Активны	145	23,0±1,9	113	32,2±2,7	2,79	<0,01
Занимаются на спортивных секциях	28	4,4±0,8	31	8,8±1,5	2,59	<0,01
Не определено	52	8,3±1,1	37	10,5±1,6	1,13	>0,05



зубов первенство остается у детей с ЗЧА, нежели детей без ЗЧА - в среднем по  $3,04 \pm 0,11$  и  $2,39 \pm 0,13$  зубов на каждого ребенка ( $t=3,82$ ;  $p<0,001$ ).

В связи с приведенными данными, кариес и ВЗП следует признать одной из ведущих причин широкой распространенности ЗЧА среди детей, так как удаление по их поводу зубов и тем самым нарушение целостности еще не сформировавшейся зубочелюстной системы приводит, как правило, к развитию различных нозоформ ЗЧА.

Столь частая заболеваемость серьезно отражается на посещаемости школьниками уроков. В течение 2 лет среди школьников с ЗЧА в общей сложности зафиксировано  $93,0 \pm 1,0\%$  случаев пропусков занятий в школе, среди школьников без ЗЧА -  $41,3 \pm 2,6\%$  случаев ( $t=18,53$ ;  $p<0,001$ ). В среднем на каждого школьника первой группы в течение 2 лет приходилось по  $2,82 \pm 0,07$  случаев пропусков занятий в школе, во второй группе -  $2,04 \pm 0,04$  случаев ( $t=9,63$ ;  $p<0,001$ ). Выставленные педагогами обобщенные оценки уровней успеваемости школьников свидетельствуют о взаимообусловленности частой заболеваемости и пропусков занятий в школе и качеством учебного процесса (табл. 3).

Как видно, среди школьников с ЗЧА намного больше "относительно удовлетворительный" и "удовлетворительный" обобщенные уровни успеваемости - соответственно  $12,2 \pm 1,3$  и  $47,3 \pm 2,0\%$ , нежели среди школьников без ЗЧА -  $6,1 \pm 1,1\%$  ( $t=3,47$ ;  $p<0,001$ ) и  $28,8 \pm 2,4\%$  ( $t=5,93$ ;  $p<0,001$ ). В то же время среди них намного меньше "хороший" и "отличный" обобщенные уровни успеваемости -  $19,7 \pm 1,6$  и  $7,3 \pm 1,0\%$ , уровни которых среди школьников без ЗЧА статистически достоверны выше и составляют  $33,3 \pm 2,5\%$  ( $t=4,58$ ;  $p<0,001$ ) и  $21,9 \pm 2,2\%$  ( $t=6,03$ ;  $p<0,001$ ).

Анализируя данное положение, педагоги высказали два мнения. Первое - школьники с ЗЧА чаще пропускают занятия и поэтому отстают в успеваемости. Второе - школьники с ЗЧА, особенно с видимыми, визуально проявляемыми аномалиями часто стеснительны, малообщительны, нередко испытывают речевые затруднения. В результате, усвояемость школьных предметов среди них недостаточная, они мало активны на уроках и по отмеченным причинам реже остаются на дополнительных занятиях.

Как здоровье школьников, так и уровень их успеваемости нередко связывается с их недостаточной физической активностью. Особенно это актуализируется тем, что современные школьники после уроков предпочитают проводить время у телевизора, много времени уделяют всевозможным играм на компьютерах и мобильных телефонах. Единственным обязательным элементом физической активности становится урок по физической культуре в школе. Проведенные распросы педагогов показывают, что и в этом отношении ситуация неблагоприятная (табл. 4).

Надо признать, что физическая активность школьников совершенно не удовлетворительная, но и в данном случае она более выраженная среди школьников без ЗЧА, чем среди школьников с ЗЧА. Так, по

состоянию здоровья от занятий на уроках физкультуры освобождены только  $5,7 \pm 1,2\%$  школьников без ЗЧА, тогда как их число среди школьников с ЗЧА гораздо больше и составляет  $11,4 \pm 1,3\%$  ( $t=3,22$ ;  $p<0,01$ ). Достоверна разница между этими группами школьников и в редкой, по различным причинам, посещаемости уроков физкультуры -  $17,7 \pm 2,0$  и  $23,3 \pm 1,7\%$  ( $t=2,53$ ;  $p<0,05$ ). Малую активность на уроках физкультуры проявляли примерно одинаковое число школьников - соответственно  $25,1 \pm 2,3$  и  $29,5 \pm 1,8\%$  ( $t=1,51$ ;  $p>0,05$ ). Активность же на уроках физкультуры проявляли большее число школьников без ЗЧА -  $32,2 \pm 2,7\%$ , нежели школьники с ЗЧА -  $23,0 \pm 1,9\%$  ( $t=2,79$ ;  $p<0,01$ ), также выражена разница и в занятости на спортивных секциях -  $8,8 \pm 1,5$  и  $4,4 \pm 0,8\%$  ( $t=2,59$ ;  $p<0,01$ ).

Подытоживая результаты проведенных исследований, прежде всего, следует отметить, что ЗЧА, и особенно, зубные аномалии и аномалии прикуса, скорее всего, обладая системным характером воздействия на состояние организма, в 2,16 раза повышают уровень заболеваемости детей. Особенно часты заболевания органов, анатомически и физиологически связанные с полостью рта - диспепсия, ОРЗ, тонзиллиты, тонзиллоэктомии. Высокий уровень заболеваемости школьников с ЗЧА повышает частоту пропусков школьниками занятий в школе и обуславливает снижение показателей их успеваемости. В немалой степени этому способствует и низкая физическая активность детей, так как школьники с визуальными проявлениями ЗЧА малообщительны, стеснительны, стараются меньше общаться с окружающими. Крайне низкий гигиенический статус полости рта приводит к практически массовой заболеваемости детей с ЗЧА, кариесом и ВЗП и тем самым возрастает частота удалений больных или причинных зубов. В результате нарушается целостность зубочелюстной системы, что существенно повышает риск формирования ЗЧА. Столь выраженная медико-социальная значимость ЗЧА актуализирует необходимость максимального охвата ортодонтической помощью детского населения г. Баку.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Варес Э.Я., Акодис З.М., Шилова Г.Б. Диагностика зубочелюстных аномалий среди детей. М, 2004, 182 с.;
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999, 459 с.;
3. Демина Р.Р. Зубочелюстные аномалии у детей раннего возраста, факторы риска, профилактика: Автореф. дис...канд.мед.наук. Самара, 2006, 22 с.;
4. Иванова С.Е. Планирование и оценка результатов ортодонтического лечения пациентов с деформациями челюстей: Автореф. дис...канд.мед.наук. М, 2005, 28 с.;
5. Малыгин Ю.М., Бычкова В.М. Зубочелюстные аномалии: эпидемиология, лечение и профилактика. СПб, 2003, 325 с.;
6. Светлов Р.О., Коробова М.Т. Аномалии прикуса. Саратов, 2006, 182 с.;
7. Ситу-Лал Ш. Распространенность укороченных зубных рядов у детей Верхневолжья, их профилактика и лечение. Автореф. дис...канд.мед.наук. Тверь, 2007, 18 с.;
8. Фарашов А.В. Сравнительная клинко-экономическое исследование методов лечения частичной вторичной адентии с использованием различных несъемных ортопедических конструкций: Автореф. дис...канд. мед.наук. Москва, 2005, 25 с.;
9. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии. М, 1999, 798 с.;
10. Эндодонтология: атлас по стоматологии: Пер.с англ. Бер Р., Бауман М.А., Ким С. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 364 с.;
11. Artman M., Kim W., Williams R. Health of a world's population. Geneva, WHO, 2007, 314 p.;
12. Brisen D. Atlas der Endodontie. Amsterdam, 2004, 462 p.;
13. Campbell S., Bennet M., Lau L. Prevalence of dental anomalies among children in North

America - J.Dent.Hig., 2007, v.81, p.27-33; 14. Hastings S. Early preventive maintenance teeth-jaw anomalies among children - J. pract. Orthod., 2005, v.36, p.41-47; 15. Hehimgil M., Gurses N. Diagnostics of dental anomalies among children - J. Nihon. Univ. Sch. Dent., 2007, v.49, p.41-45; 16. Loird W., Misolic C., Calura G. Orthodontoe: Epidemiology and Prevention. Amsterdam, 2004, 342 p.; 17. Mao O., Hung S., Tong M. Prevention of dental anomalies among children - Zhounghua Kou Giang Yi Zue Zhi, 2007, v.42, p.83-89; 18. Mc Namara J.A., Brudon W.I. Orthodontic and Orthopedic - Treatment in the Mixed Dentition. Copyright: Needham Press. The Inc., 2004, 365 p.; 19. Mitta R., Moamity S., Roard S. A role of heredity and social status in distribution teeth jaw anomalies - Fin .Pediatr.J., 2007, v.6, p.16-23.

#### SUMMARY

**Estimation of the medico-social importance of tooth-jaw anomalies among children of Baku I.Farez**

*In the article the author present data dedicated to problems of tooth-jaw anomalies among children of Baku and show medico-social importance of investigations in this field.*

Поступила 21.11.2007

## Патология беременных в условиях с различной степенью загрязнения атмосферного воздуха

**М.Т.Мейбалиев**

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

Учитывая, что атмосферный воздух городов загрязняется большим компонентом химических веществ для их градации было использовано расстояние от жилых кварталов до источников загрязнения. Эта задача облегчалась еще тем, что в городе Сумгайыте, где проводилось исследование, промышленные объекты, являющиеся потенциальными источниками загрязнения атмосферы, расположены в одной стороне городской черты. Такое расположение промышленной зоны позволило нам по расстоянию от промышленной зоны разделить город на 3 участка: близкий, промежуточный и отдаленный участки от промышленных объектов. Уровни акушерской и перинатальной патологии среди рожениц, проживающих на этих участках, приведены в таблице 1. Из этих данных видно, что в зависимости от расстояния жилых кварталов до промышленной зоны частота большинства видов акушерской (абортный исход и кровотечение в ранние сроки беременности, преждевременные роды) и перинатальной патологии (показатели физического развития, мертворождаемость и перинатальная смертность) статистически достоверно изменялись ( $p=2$ ;  $\chi^2 \geq 6,3$ ;  $P < 0,05$ ). Причем, по всем этим патологическим состояниям, неблагоприятия имеются среди рожениц, проживающих вблизи от промышленной зоны. В остальных двух сравниваемых участках (промежуточный и отдаленный) среди рожениц уровни акушерской и перинатальной патологии сходные.

Особенно характерным является то, что достоверная разница показателей наблюдается по осложнениям беременности и состояниям новорожденных. Что же касается течения родов и послеродового периода, при котором роженицы всех участков города находились в одинаковых условиях, то частота осложнений была сходной и между сравниваемыми группами

отсутствовала достоверная разница. Это указывает на возможность влияния загрязнения атмосферы населенных пунктов на течение беременности и состояние здоровья новорожденных.

Для более убедительного доказательства этого факта было обращено внимание на ситуационные факторы, потенциально способные вызвать отклонение акушерской и перинатальной патологии. Оказалось, что по большинству ситуационных факторов (возраст, занятость в народном хозяйстве, число беременностей, родов и аборт в анамнезе, интервал между родами и прочее) состав рожениц, проживающих в изучаемых участках города, друг от друга заметно отличается. Поэтому для выявления объективно обусловленной зависимости между загрязнением воздуха населенных пунктов, акушерской и перинатальной патологией были рассчитаны стандартизованные по всем ситуационным факторам показатели [1]. Стандартизованные показатели были сходными с фактическими, что убедительно подтверждает наличие реальной связи между уровнем акушерской и перинатальной патологии и расстоянием от места жительства рожениц в городе Сумгайыте до промышленной зоны.

Таким образом, загрязнение атмосферного воздуха является фактором повышенного риска для акушерской и перинатальной патологии.

Зависимость материнской смертности от степени загрязнения атмосферы изучали методом парной корреляции между частотой смертности беременных, рожениц и родильниц и среднегодовой концентрацией определенных вредных веществ. Полученные данные отражены в таблице 2, из которой видно, что только корреляционную зависимость с частотой материнской смертности ( $r=0,7$ ,  $m_2=0,29$ ,  $t_2=2,4$ ). Умеренная корреляционная зависимость выявлена между частотой ма-

**Таблица 1. Уровень акушерской (на 1000 беременных и рожениц) и перинатальной патологии (на 1000 новорожденных) среди рожениц в зависимости от расстояния их места жительства до промышленной зоны г. Сумгайыта**

Акушерская и перинатальная патология	Расстояние до промышленной зоны			P
	близкое	промежуточное	далекое	
Спонтанные аборт	107,7	34,5	26,0	<0,05
Кровотечение в ранние сроки беременности	61,5	19,4	29,7	<0,05
Гипертония, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	46,2	53,3	74,4	<0,05
Преждевременные роды	123,1	44,5	40,9	<0,05
Перенесенная беременность	15,4	60,4	14,9	>0,05
Затрудненные роды	32,3	41,6	65,4	>0,05
Нарушение родовой деятельности	28,6	11,6	19,2	>0,05
Патология пуповины	32,3	30,3	34,6	>0,05
Акушерские травмы	96,8	128,8	138,5	>0,05
Послеродовое кровотечение	16,1	40,6	38,4	>0,05
Прочие осложнения во время родов	161,3	106,7	142,3	>0,05
Масса тела новорожденного (г 2500 и менее 4000 и более)	280,7	98,4	88,5	<0,05
Рост новорожденного (см) 50 и менее 53 и более	63,5	135,4	84,4	<0,05
	714,3	453,7	582,4	<0,05
	63,5	119,2	80,5	>0,05
Родовая травма	17,9	17,8	15,8	>0,05
Пороки развития	16,1	13,6	11,8	>0,05
Внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах	17,9	18,9	15,8	>0,05
Прочная патология периода новорожденности	17,9	10,1	15,8	>0,05
Мертворождаемость (полное определение ВОЗ)	153,9	43,9	46,2	<0,05
Ранняя неонатальная смертность	18,5	6,1	4,1	>0,05
Перинатальная смертность	61,5	14,8	22,3	<0,05

теринской смертности и содержанием двуокиси азота в атмосферном воздухе.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одними из основных патологических процессов внутренних органов у беременных и рожениц [2]. По данным официальной статистической отчетности их частота в Азербайджане составляла  $17,8 \pm 0,36\%$ . В динамике за 1985-92 гг., отмечена явная тенденция роста частоты заболеваний. Уровень сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, рожениц и родильниц в крупных промышленных центрах республики существенного отличия не имеет. Максимальный уровень заболевания выявлен среди беременных рожениц и родильниц в городе Сумгайыте ( $37,6 \pm 2,4\%$ ). В г. Баку

и Гянджа величина этого показателя почти одинакова ( $27,5 \pm 0,92\%$  и  $26,5 \pm 2,05\%$  соответственно), но она ниже, чем в г. Сумгайыте и заметно выше, чем в среднем по республике. Характерно, что в динамике как по республике в целом, так и по городам Баку и Сумгайыт прослеживается явная динамика роста заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных, рожениц и родильниц. Причем, самая высокая скорость динамического повышения показателя отмечена в городе Сумгайыте. Основные параметры динамики уровня заболеваний сердечно-сосудистой системы отражены в таблице 3. На основе выявленной по материалам 4-х совокупностей четкой динамики роста уровня заболеваний получены соответствующие уравнения.

Если сопоставить динамику уровня заболеваний сердечно-сосудистой системы беременных, рожениц и родильниц (табл. 3) с уровнем этой патологии среди умерших данной категории женщин, то зависимость между ними очевидна. В городе Сумгайыте, где отмечается четкая динамика роста числа заболеваний сердечно-сосудистой системы среди беременных, рожениц и родильниц, заметно растет доля этой патологии в причинах смертности. Причем, это яв-

**Таблица 2. Коэффициенты парной корреляции между частотой материнской смертности и среднегодовой концентрацией вредных веществ в атмосферном воздухе**

Вредные примеси воздуха	r	$m_r$	$t_r$
Сернистый газ	0,187	0,49	0,38
Оксид углерода	0,7	0,29	2,4
Двуокись азота	0,47	0,36	1,3
Хлор	0,18	0,52	0,35

Примечание: r - коэффициент парной корреляции  
 $m_r$  - средняя ошибка коэффициента корреляции

**Таблица 3. Динамика уровня заболеваний сердечно-сосудистой системы у беременных, рожениц и родильниц (на 1000 женщин)**

Годы	Азербайджан в целом	Баку	Гянджи	Сумгайыт
1985	11,1	22,1	31,6	11,8
1986	16,7	23,4	26,8	12,3
1987	18,3	28,5	17,5	35,4
1988	18,8	28,9	21,1	47,7
1989	17,6	27,2	16,0	42,2
1990	20,8	27,7	26,4	54,8
1991	20,6	33,0	35,3	43,0
1992	18,5	24,2	27,4	53,5
Уравнение для описания динамики	$Y_t=17,8\pm 0,75t$	$Y_t=27,5\pm 0,36t$	$Y_t=26,5\pm 0,50t$	$Y_t=37,6\pm 4,87t$

ление прослеживается на фоне явной тенденции снижения уровня смертности беременных, рожениц и родильниц и уменьшения удельного веса остальных причин в структуре смертности данной когорты. Принимая во внимание установленный факт, проведена корреляционная оценка зависимости между частотой заболеваний сердечно-сосудистой системы среди беременных, рожениц и родильниц и интенсивностью смертности этой же группы. Получены следующие коэффициенты парной линейной корреляции (r), их ошибки (m<sub>2</sub>) и критерии достоверности (t) по данным республики и ее крупных городов:

по Азербайджану в целом: r=- 0,38; m<sub>2</sub>= 0,37; t=1,0; (P > 0,05)

Баку: r=- 0,20; m<sub>2</sub>= 0,21; t= 0,9; (P > 0,05)

Гяндже : r=0,15; m<sub>2</sub>= 0,14; t=1,1; (P > 0,05)

Сумгаите: r= 0,70; m<sub>2</sub>= 0,29; t=2,4; (P < 0,05)

Таким образом, статистически достоверная сильная прямая корреляционная зависимость между сопоставляемыми параметрами по данным города Сумгайыта доказана убедительно.

Изучение парной корреляции между уровнем и характером загрязнения атмосферы и частотой сердечно-сосудистых заболеваний среди беременных, рожениц и родильниц позволило получить следующие данные для:

сернистого газа: r= 0,053 m<sub>2</sub>= 0,49 t=0,108

окси углерода: r= -0,40 m<sub>2</sub>= 0,37 t=-1,1

двуокси азота: r= 0,085 m<sub>2</sub>= 0,046 t=0,2

хлора: r= 0,13 m<sub>2</sub>= 0,57 t=0,22

Эти данные свидетельствуют о том, что уровень содержания перечисленных вредных веществ в атмосферном воздухе в условиях городов Баку, Сумгайыта и Гянджи не имеет существенной связи с частотой сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, рожениц и родильниц.

Из числа заболеваний крови, осложняющих течение беременности и родов, особое внимание привлекает анемия [3]. Уровень анемии у беременных, рожениц и родильниц в Азербайджане составлял 42,2±0,54% и имел заметную тенденцию роста. В городе Баку уровень анемии (52,7±1,26%) несколько выше среднереспубликанского уровня. Максимальная частота анемии среди беременных, рожениц и родильниц отмечена по данным города Сумгайыта (85,1±3,63%). По всем трем промышленным центрам наблюдалась динамика роста уровня анемии. Основные параметры динамического ряда анемии среди беременных, рожениц и родильниц по Азербайджану и отдельно по городам: Баку, Гянджа и Сумгайыт, приведены в таблице 4. Полученные данные позволили

**Таблица 4. Динамика уровня анемии у беременных, рожениц и родильниц (на 1000 женщин)**

Годы	Азербайджан в целом	Баку	Гянджа	Сумгайыт
1985	23,2	42,3	5,9	46,2
1986	39,0	42,4	8,9	111,0
1987	37,4	42,5	11,2	104,5
1988	38,1	12,0	14,8	80,8
1989	41,9	43,3	13,0	73,4
1990	46,7	55,8	13,5	71,8
1991	53,9	70,8	21,8	67,6
1992	57,0	72,5	22,2	125,7
Уравнения для описания динамики	$Y_t=42,2\pm 3,31t$	$Y_t=52,7\pm 5,70t$	$Y_t=13,9\pm 1,8t$	$Y_t=85,1\pm 2,0t$

**Таблица 5. Динамика уровня пиелонефрита у беременных, рожениц и родильниц**

Годы	Азербайджан в целом	Баку	Гянджа	Сумгайыт
1985	2,2	20,0	2,6	6,1
1986	2,7	11,0	10,2	4,0
1987	5,3	21,0	9,1	6,6
1988	1,7	22,0	6,5	4,8
1989	3,8	19,0	8,2	3,5
1990	2,2	40,0	3,6	4,2
1991	3,9	25,0	0,7	8,0
1992	3,8	41,0	0,7	8,1
Уравнение для описания динамики	$Y_t=3,2+0,7 t$	$Y_t=24,9+3,9 t$	$Y_t=5,2-0,5 t$	$Y_t=5,7+0,23 t$

составить соответствующие уравнения для экстраполяции при прогнозировании уровня этой патологии. Несмотря на разный начальный уровень (а) анемии среди беременных, рожениц и родильниц в городах Сумгайыт (85,1‰) и Гянджа (13,9‰), скорость (1,8 и 2,0‰) его динамического изменения (а) одинакова.

В Баку при высоком начальном уровне показателя (52,7‰) отмечена наибольшая скорость изменения (5,7‰).

Несмотря на то, что прослежено повсеместное увеличение частоты анемии среди беременных, рожениц и родильниц, корреляционная связь уровня этой патологии с интенсивностью смертности женщин соответствующей когорты установлена только по данным Сумгайыта, где выявлена обратная умеренная корреляционная зависимость. Параметры корреляционного анализа следующие:

- по Азербайджану:  $r=-0,40$ ;  $m_2=0,37$ ;  $t=1,08$ ;  $P>0,05$
- Баку:  $r=0,47$ ;  $m_2=0,30$ ;  $t=1,20$ ;  $P>0,05$
- Гяндже:  $r=-0,44$ ;  $m_2=0,40$ ;  $t=1,10$ ;  $P>0,05$
- Сумгайыту:  $r=-0,70$ ;  $m_2=0,18$ ;  $t=3,9$ ;  $P<0,05$

Показатели парной корреляции между частотой анемии и уровнем загрязнения атмосферы вредными веществами оказались следующими для:

- сернистого газа  $r=0,044$   $m_2=0,49$   $t=0,09$
- окси углерода  $r=0,128$   $m_2=0,39$   $t=0,33$
- двуокиси азота  $r=0,13$   $m_2=0,40$   $t=-0,32$
- хлора  $r=0,041$   $m_2=0,33$   $t=0,12$

Здесь также очевидно, что уровень рассмотренных вредных веществ в атмосферном воздухе не имеет существенной связи с частотой анемии у беременных, рожениц и родильниц.

Пиелонефрит считался одним из наиболее частых экстрагенитальных заболеваний беременных женщин. Уровень пиелонефрита в Азербайджане в целом, в городах Гянджа и Сумгайыт относительно невысокий (соответственно  $3,2\pm 0,2\%$ ,  $5,2\pm 0,9\%$  и  $5,7\pm 0,98\%$ ). По материалам города Баку зафиксирован наиболее высокий уровень пиелонефрита у беременных и рожениц ( $24,9\pm 0,89\%$ ). В динамике, как по республике в целом, так и в городах Баку и Сумгайыт прослеживается увеличение частоты пиелонефрита у беременных и рожениц. В городе Гяндже установлена явная тенденция снижения величины этого показателя. Скорость повышения частоты пиелонефрита в городе Баку ( $3,9\%$ ) заметно превышает таковую в городе Сумгайыте ( $0,23\%$ ). Основные показатели динамического ряда и соответствующие уравнения для прогнозирования уровня пиелонефрита у беременных, рожениц и родильниц приведены в таблице 5.

Частота пиелонефрита среди беременных, рожениц и родильниц, по данным республики в целом, имела прямую корреляционную связь с уровнем смертности женщин соответствующей группы ( $r=0,63$ ,  $m_2=0,21$ ,  $t=2,98$ ,  $P<0,05$ ). По данным городов Баку, Сумгайыт и Гянджа эта связь не подтвердилась ( $r<0,2$ ,  $m_2<0,4$ ).

В то же время, между частотой пиелонефрита и уровнем концентрации вредных веществ в атмосфере (пыли, сернистого газа, окиси углерода, двуокиси азо-

**Таблица 6. Динамика уровня сахарного диабета у беременных, рожениц и родильниц**

Годы	Азербайджан в целом	Баку	Гянджа	Сумгайыт
1985	1,4	0,4	1,3	9,5
1986	1,4	1,1	1,7	12,3
1987	0,5	0,9	0,2	17,8
1988	0,5	0,6	0,9	15,7
1989	0,4	0,7	0,2	11,5
1990	0,7	0,7	0,2	17,6
1991	0,5	0,7	0,2	9,5
1992	0,5	0,7	0,1	12,2
Уравнение для описания динамики	$Y_t=0,7-0,1t$	$Y_t=0,7-0,01t$	$Y_t=0,6-0,05t$	$Y_t=13,3-0,02t$

Таблица 7. Динамика уровня токсикозов второй половины беременности

Годы	Азербайджан в целом	Баку	Гянджа	Сумгайыт
1985	2,4	23,1	2,1	9,5
1986	1,8	23,2	1,8	12,3
1987	2,3	26,4	2,2	17,8
1988	2,2	25,2	2,6	15,7
1989	2,0	30,6	1,3	11,5
1990	2,2	36,8	4,3	17,7
1991	2,6	36,7	2,4	9,5
1992	2,7	24,6	1,9	12,2
Уравнение	$Y_t=2,27+0,04t$	$Y_t=29+1,1t$	$Y_t=2,2-0,0t$	$Y_t=13,2-0,04t$

та и хлора), по данным городов Баку, Гянджа и Сумгайыт, зависимость не установлена ( $r<0,4$ ,  $m_2>0,3$ ,  $t<0,8$ ).

Данные о частоте сахарного диабета у беременных и рожениц противоречивые. Уровень диабета среди беременных и рожениц по республиканским данным невысок ( $0,7\pm 0,072\%$ ). В городе Баку показатель составляет  $0,7\pm 0,02\%$  и в динамике почти не изменяется (таблица 6).

Между частотой сахарного диабета и смертностью беременных, рожениц и родильниц корреляционная связь незначительна ( $r<0,1$ ).

Токсикозы второй половины беременности по статистическим данным в два раза чаще встречаются в городе Баку ( $29\pm 0,95\%$ ), чем в Сумгайыте ( $13,2\pm 1,49\%$ ). В Гяндже и в республике в целом величина показателя невысока, ( $2,2\pm 0,59\%$  и  $2,2\pm 0,13\%$ ).

В динамике показатель меняется только по данным города Баку, где отмечена четкая тенденция роста (скорость изменения  $1,1\%$ ).

Анализ данных статистических отчетности позволил выявить общие тенденции определенных патологических процессов (заболеваний сердечно-сосудистой системы, анемий), по ряду заболеваний выявлены противоположные динамические изменения.

Исследования корреляционной связи между частотой токсикозов и смертностью беременных, рожениц и родильниц показали наличие обратной умеренной корреляционной зависимости по данным города Баку ( $r=-0,54$ ;  $m_2=0,26$ ;  $t=-2,01$ ;  $P<0,05$ ). По материа-

лам остальных регионов корреляционная зависимость слабо выражена ( $r<0,3$ ) (таблица 7). Причины обратной корреляции между частотой токсикозов и смертностью женщин следует, видимо, связывать с улучшением выявляемости патологических процессов на фоне положительных перемен в родовспомогательной помощи.

Надо отметить, что методом корреляционного анализа не удалось выявить зависимость между частотой токсикозов беременности и уровня пыли, сернистого газа, двуокси азота, окиси углерода и хлора в атмосферном воздухе городов Баку, Сумгайыт и Гянджа ( $r<0,2$ ;  $m_2<0,2$ ;  $t<1,0$ ).

Таким образом, частота экстрагенитальной патологии среди беременных, рожениц и родильниц в городах Баку, Гянджа, Сумгайыт, как по уровню, так и по направлению динамики, неодинакова. Это хорошо прослеживается при сопоставлении уравнений, описывающих динамику смертности и заболеваемости беременных, рожениц и родильниц (таблица 8) в этих городах.

В Баку и Гяндже при относительной стабильности смертности беременных, рожениц и родильниц на высоком уровне, по сравнению с Сумгайытом, где величина показателя ниже и в динамике интенсивно уменьшается, отмечена более низкая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и анемии.

Таким образом, установлена прямая линейная корреляционная зависимость между частотой материнской смертности и концентрацией окиси углерода в

Таблица 8. Уравнения динамики смертности и заболеваемости беременных, рожениц и родильниц

Показатели	Ед.	Уравнение динамики по ( $y_t = a_a + a_v t$ )			
		Азербайджан в целом	Баку	Гянджа	Сумгайыт
Смертность	‰	$52,2-2,46$	$79,8+0,12$	$77,7+0,05$	$40,9+4,4$
Заболевания сердечно – сосудистой системы	‰	$17,8+0,75$	$27,5+0,36$	$26,5+0,50$	$37,6+4,81$
Анемия	‰	$42,2+3,31$	$52,7+5,70$	$13,9+1,81$	$85,1+2,0$
Пиелонефрит	‰	$3,2+0,7$	$24,9+3,9$	$5,2-0,5$	$5,7-0,23$
Сахарный диабет	‰	$0,7-0,1$	$0,7-0,01$	$0,6-0,05$	$13,3-0,02$
Токсикозы второй половины беременности	‰	$2,2+0,04$	$29,0+1,1$	$2,2-0,01$	$13,2-0,04$

атмосферном воздухе. Корреляционная зависимость между уровнем материнской смертности и концентрацией пыли, сернистого газа и двуокиси азота выражена слабо.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агаев Ф.Б., Самедов И.Г., Кулиев А.С. Окружающая среда и состояние здоровья женщин и детей (вопросы гигиенического мониторинга). Баку, 1993, 154 с.; 2. Рахманин Ю. А., Румянцев Г. И., Новиков С. М., Ревазова Ю. А., Иванов С. И. Интегрирующая роль медицины окружающей среды в профилактике, ранней диагностике и лечении нарушений здоровья, связанных с воздействием факторов среды обитания человека. - Гигиена и Санитария, 2005, N.6, с. 3-6; 3. Онищенко Г. Г. Актуальные проблемы методологии оценки риска и ее роль в совершенствовании системы социально-гигиенического мониторинга - Гигиена и Санитария, 2005, N.2, с.3-7.

**SUMMARY**

*Pathology of pregnant women in conditions with the various degree of pollution of atmospheric air*  
**M.T.Meybaliyev**

*In the article shown the results of study dedicated to issue of influence of atmospheric air pollutions to the pregnancy.*

*Direct linear correlation dependence between frequency of parent death rate and concentration oxide carbon in atmospheric air is established. Correlation dependence between a level of parent death rate and concentration of a dust, sumptuous gas and dioxide of nitrogen is expressed poorly.*

Поступила 23.11.2007

## Рак легкого у городских и сельских жителей Азербайджанской Республики

**А.А.Солтанов**

Национальный Центр Онкологии, г.Баку

Рак легкого остается лидирующей причиной смерти от злокачественных новообразований в большинстве индустриально развитых стран. В мире в 1999 г. умерло 950 тысяч человек. В 2000 г. - 1,2 миллиона человек, а в 2010 по прогнозам ожидается около 3 миллионов смертей от рака легкого. По мнению А.И. Ракова, не существует единой, всегда одинаковой причины рака - причин этих много, и они носят как экзогенный, так и эндогенный характер. Это положение полностью относится к раку легкого, однако в отношении этиологических факторов для этого заболевания имеется еще много неясностей. Все же можно сказать, что основную роль в развитии рака легкого играют экзогенные факторы: курение табака и загрязнение окружающего воздуха канцерогенными веществами. В то же время Н.Jenigens указывает и на выраженную роль эндогенных факторов - генетической предраспо-

ложенности и, в частности, способности к метаболической активации канцерогенов внутри организма.

Загрязнение вдыхаемого воздуха канцерогенными веществами является, в основном, следствием двух процессов: 1) значительного роста объема промышленного производства и в связи с этим увеличения количества искусственных канцерогенных веществ, вырабатываемых промышленностью; необходимости добытия ряда минералов, способствующих возникновению и развитию рака у промышленных рабочих; 2) увеличения загрязненности воздушного бассейна и окружающей среды, происходящего в результате урбанизации. Истинные механизмы трансформации нормальных клеток на раковые еще до конца не изучены. Однако, благодаря множеству научных исследований, стало понятно, что существует целая группа химических веществ, которые обладают способностью вызывать злокачественное перерождение клеток. Такие вещества называют канцерогенами. Главная причина развития рака легких - вдыхание канцерогенов.

Нефтяные отходы относятся к наиболее опасным веществам, загрязняющим среду обитания человека. Состоящие из более чем 3 тыс. химических ингредиентов нефтяные отходы считаются чрезвычайно токсическими для живых организмов. Попадая в почву, нефтепродукты, в основном в составе нефтешламов, распространяется как вертикально вниз под влиянием гравитационных сил, так и вширь под действием капиллярных и поверхностных сил, нарушают биологические, химические и физические процессы, разрушают структуры почвы, водно-воздушного баланса, нор-

**Таблица. Распределение городских и сельских больных раком легкого**

Регионы	Город	Село	Итого
1	553	32	585
2	2	42	44
3	7	9	16
4	1	1	2
5	0	10	10
Иностранцы	1	0	1
Итого	564	94	658



мального роста растений и процессы самоочищения. Загрязнение почв нефтешламмами имеет важное эколого-гигиеническое значение для нашей республики, особенно для нефтедобываемых районов. В этом плане, особого внимания заслуживает Апшеронский полуостров, где длительное время эксплуатируются нефтяные месторождения. Исследованиями установлено, что почвы территорий нефтяных скважин подвергаются интенсивному загрязнению нефтью, нефтепромысловыми сточными водами, глубинно - скважинными породами. При этом на почвах формируются мазутно-битумогенный слой, где нарушаются на длительный период времени все процессы превращения, биологической, биохимической и физико-химической деструкции нефтесодержащих продуктов, а также процессы самоочищения почвы.

Около 90% всех случаев заболеваний связано с курением, а именно с действием канцерогенов, содержащихся в табачном дыме. Кроме того, к раку легких имеет самое непосредственное отношение загрязнение атмосферы. Например, в промышленных районах с горнодобывающей и перерабатывающей промышленностью люди болеют в 3-4 раза чаще, чем в глухих деревушках. У рака легких существуют и другие факторы риска, как контакт с асбестом, радоном, мышьяком, никелем, кадмием, хромом, хлорметиловым эфиром; радиоактивное облучение; застарелые болезни легких: пневмония, бронхит, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез. Мужчины страдают раком легкого в 7-10 раз чаще, чем женщины, причем заболеваемость повышается пропорционально возрасту. У мужчин в 60-69 лет уровень заболеваемости в 60 раз выше, чем у 30-39-летних. Причинная связь между табакокурением и раком легкого подтверждается также выраженной корреляцией между распространением курения и уровнем заболеваемости и смертности от рака легкого в популяции. При выкуривании двух и более пачек сигарет в день вероятность рака легких возрастает в 25-125 раз. Оказалось, что при одновременном употреблении и спиртных напитков, и табака, негативное влияние на организм женщин оказывало именно курение, делая их более подверженным этому заболеванию, чем мужчин. Повышенный риск развития рака легкого характерен также для лиц с хроническими воспалительными заболеваниями легких и лиц с фиброзом легких. В большинстве случаев злокачественные опухоли развиваются на фоне предшествующих изменений в бронхах и легочной паренхиме. Чаще

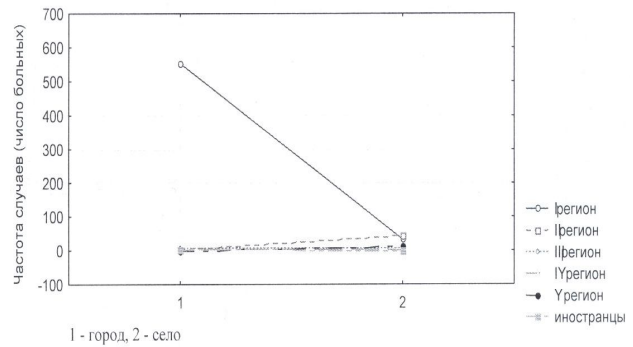


Рис. 1. Распределение городских и сельских больных раком легкого по регионам Республики

всего появлению рака легкого предшествуют хронический обструктивный бронхит, бронхоэктазы, пневмосклероз и пневмоконииозы. Фактор риска - рубцовые изменения паренхимы после перенесенного туберкулеза.

Анализ результатов исследований свидетельствуют о том, что только многофакторный подход к проблеме этиологии рака легкого может дать адекватный ответ. Изолированное же изучение влияния какого-либо одного фактора на риск развития рака легкого, без учета других известных этиологических факторов, может привести к необоснованным и ошибочным выводам.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак легкого в Азербайджане за последние 3 года занимает III-е место.

Изучены истории болезни 876 больных раком легкого, обследованных за период 1995-2005 г.г. 776 (88,5%) больных раком легкого были обследованы в

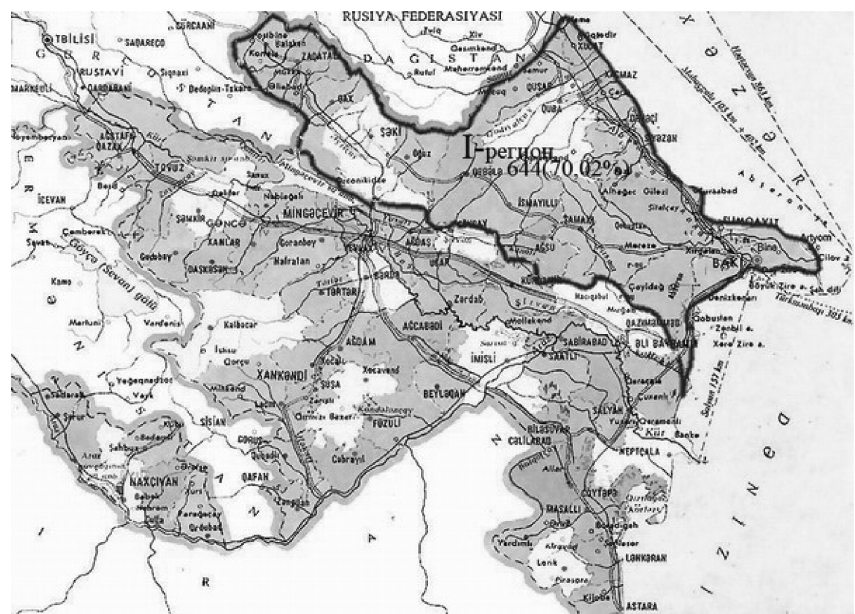
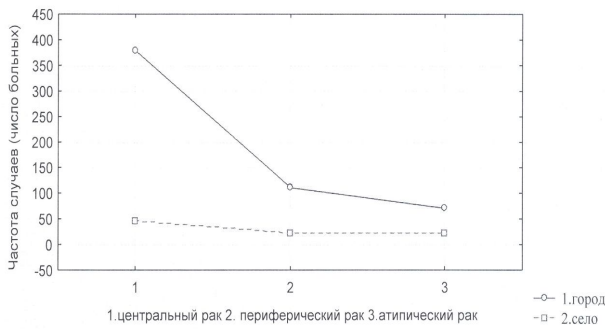


Рис. 2. Картограмма Республики (I - регион больных раком легкого)





**Рис. 3. Распределение больных раком легкого по клиничко-анатомической форме и населенным пунктам**

НЦО (Национальный Онкологический Центр) и в ГОД (Городской Онкологический Диспансер), остальные 100 (11,41%) в других диспансерах Азербайджана.

Для исследования использованы данные больных, такие как: место жительства по регионам Республики, пол, возраст, национальность, профессия, семейное положение, наличие вредных привычек, характер питания больных. Учтены и наличие у них ХНЗЛ (хроническое неспецифическое заболевание легких), хронических заболеваний верхних дыхательных путей и туберкулеза легких, локализации опухолевого процесса, клиничко-анатомический рост опухоли, методы верификации, стадия опухолевого процесса и т.д.

Территорию Республики условно разделили на 5 регионов. Каждый регион включает в себе нескольких административных районов Республики.

В I регион включены Самур-Девичинские районы (Хачмас, Девичи, Сиязань), Гонагкендские районы (Губа, Гусар, Хызы), Загатала-Кахские районы (Балакен, Загатала, Гах, Шеки, Огуз, Гэбала), Горно-Ширванские районы (Исмаиллы, Шемаха, Гобустан), Гобустан-Абшеронские районы (Абшерон, Баку, Сумгаит).

Во II регион включены Куринско межгорная низменность (Газах, Агстафа, Товуз, Шамкир, Евлах, Бэрда, Агдаш, Гейчай, Уджар, Кюрдамир, Гаджигабул, Сабирабад, Саатлы, Сальян, Имишлы, Бейлаган, Зэрдаб, Билясувар, Мингечевир, Физули, Агджабеди, Нефтчала).

В III регион включены районы Малого Кавказа (Гедабек, Дашкесан, Ханлар, Геранбой, Генджа, Тертер, Кельбаджар, Агдам, Ходжалы, Ходжавенд, Шушу, Лачин, Губадлы, Зангилан, Джебраил).

IV-ым регионом Республики обозначили районы Среднего Аракса (Седарек, Шарур, Бабек, Шахбуз, Джульфа, Ордубад, Нахчиван).

V регион включал южные районы, такие, как Астара, Ленкорань, Лерик, Йардымлы, Масаллы, Джалилабад).

786 (89,82%) были мужчин, 89 (10,17%) женщин. Соотношение мужчин и женщин было как 8,8/1.

Большинство из них - 98,04% (553 из 564) были

жителями городов I региона. Как видно из таблицы и рисунка 1, большинство больных раком легкого по всем регионам - 564 (85,71%) были жителями городов.

Большинства больных - 576 (68,9%) имели вредные привычки. Так, из 828 больных 220 (26,31%) были курильщиками, 11 (1,31%) - только употребляли алкоголь, 344 (41,26%) - одновременно употребляли и спиртные напитки, и табак, 260 (31,1%) - отрицали эти вредные привычки. И значительное число этих больных были жителями Апшеронского полуострова, городов Баку и Сумгаита. Основное число 644 (74,02% из 870) больных были из I региона. На карте Республики этот регион охватывает следующие территории: Самур - девичинские районы (Хачмас, Девичи, Сиязань), Гонагкендский районы (Губа, Гусар, Хызы), Загатала - кахские районы (Балакен, Загатала, Гах, Шеки, Огуз, Гэбала), Горно-Ширванские районы (Исмаиллы, Шемаха, Гобустан), Гобустан-Абшеронские районы (Абшерон, Баку, Сумгаит). Большинство больных 644 (74% из 876) были жителями этого региона.

При анализе данных больных выявлено, что у 426 (65,03% из 655) больных диагностирован центральный рак, у 134 (20,5%) периферический рак и у 95 (14,5%) атипическая форма рака. Как видно из рисунка 3, большее число 379 (57,86%) больных с центральным раком легкого были жителями городов. А это составило 88,96% (379 из 426) всех больных раком легкого с центральной клиничко-анатомической формой роста опухоли. Также изучили наличие вредных привычек таких, как курение и употребление спиртных напитков от занятости в обществе больных раком легкого.

Выявлено, что большинство 138 (80,2% из 172) больных, которые имели контакты с вредными веществами, были жителями Апшеронского полуострова, городов Баку и Сумгаита.

При исследовании частоты случаев среди больных раком легкого, в зависимости от занятости в обществе, выявлено, что она выше среди пенсионеров. Среди курильщиков пенсионеров она составила - 87(39,9%), среди тех, которые одновременно употребляли спиртные напитки, она составила - 107(31,1%). В основном и они оказались жителями городов.

Рак легкого является как бы индикатором степени распространения курения и потреблением табачных изделий в соответствующей популяции. Характерным примером является выраженный рост заболеваемости раком легкого среди женщин в тех западных странах, где этому росту предшествовало значительное увеличение распространения курения среди женской части населения.

**ВЫВОДЫ:**

1. Среди больных раком легкого соотношение мужчин и женщин было как 8,8/1.
2. Большинство больных (примерно 70%) в прошлом были курильщиками.
3. Большинство 564 (85,71%) больных раком легкого по всем регионам Республики были жителями городов.
4. Большинство больных с вредными привычками

(употребление спиртных напитков и табака) были жителями Апшеронского полуострова, городов Баку и Сумгаита.

5. Основное количество 379 (57,86%) больных с центральным раком легкого были жителями городов. А это составило 88,96% (379 из 426) всех больных раком легкого с центральной клинко-анатомической формой роста опухоли.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аренс В.Ж., Гридин О.М., Яншин А.Л. Нефтяные загрязнения, как решить проблему. - Экология и промышленность России, 1999, N.9, с.33-37; 2. Алиева Г.Р. Нефтяные шламы как загрязнители почвы нефтепродуктами. - Saglamliq, 2006, N.3, с.137-141; 3. Битлхон Р., Бонита Р., Кьельстром Т. - Основы эпидемиологии. - ВОЗ, Женева, 1994, 4. Казимов М.А., Алиева Г.Р. - Эколого-гигиеническое значение содержания нефтепродуктов в нефтешламмах. - Energy, Ecology, Economy, 2003, N.13, с.72-74; 5. Солтанов А.А., Марданлы Ф.А. и др. - Сравнительная характеристика распространенности рака легкого в Азербайджанской Республики - Azərbaycan onkologiya və həmmərz elmlər jurnalı, 2003, t.10, N.2, с.84-85; 6. Солтанов А.А и др. Выявляемость рака легкого в Азербайджанской Республике - В кн.: Azərbaycan fəziyatr və pulmonoloqlarının II qurultayının əsərləri, Bakı, 11-12 oktyabr, 2004; 7. Jenigens H. Die Bedeutung des Rauchens in der Pathogenese des Bronchialkarzinomas - Therapiewoche, 1981, Bd.31, N.47, p.815-7816.

loqlarının II qurultayının əsərləri, Bakı, 11-12 oktyabr, 2004; 7. Jenigens H. Die Bedeutung des Rauchens in der Pathogenese des Bronchialkarzinomas - Therapiewoche, 1981, Bd.31, N.47, p.815-7816.

**SUMMARY**

**Lung cancer in population of cities and villages of Azerbaijan Republic**  
**A.Soltanov**

*Lung cancer is frequently occurred form of the tumors among majority developed countries and remains important medical and socio-ecology problem. 876 case histories of patients with lung cancer was studied. The most patients 564 (85,71%) with lung cancer was the population of cities: Baku and Sumgayit cities. In most patients was observed presence of pernicious habits (smoking and alcohol drinking). Lung cancer was observed most often in smoking and alcohol drinking pensioners.*

Поступила 27.11.2007

**Содержание радионуклидов в моче у детей**

**П.К.Казымбет, З.Х.Мажитова, Г.Т.Агалыкова**

Научный центр медицинской радиобиологии при Казахской государственной медицинской академии, г. Астана

Введение: Постановлением Правительства Республики Казахстан от 25 июля 2001 года, №1006 была утверждена "Программа консервации уранодобывающих предприятий и ликвидации последствий разработки урановых месторождений на 2001-2010 годы". В связи с этим были предприняты шаги по изучению радиационно-экологической обстановки и оценки влияния техногенных загрязнителей на состояние здоровья населения уранодобывающих регионов северного Казахстана [1, 4, 5]. Население, проживающее в непосредственной близости от мест разработок, может подвергаться воздействию радионуклидов ингаляционно (при эпизодическом контакте), перорально (с водой и пищей) [2, 6, 8].

Цель работы: определение радионуклидов (уран-235, уран-238, радий-226) в моче у детей, проживающих в уранодобывающих регионах Казахстана.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Были обследованы дети в возрасте от 11 до 14 лет, проживающие в п. Аксу, п. Новокрондштатка, п. Саулмалколь. По результатам данных спектрометрии и радиохимического анализа проб почвы и питьевой воды, выявлен "пятнистый характер" загрязнения радионуклидами территории вышеуказанных населенных пунктов, расположенных в непосредственной близости от предприятий уранодобывающей промышленности [4, 5].

Градообразующим предприятием г. Степногорска и прилегающего к нему посёлка Аксу является "Степногорский горно-химический комбинат". Направление деятельности

**Таблица 1. Содержание урана (U) в пробах суточной мочи детей**

Код пробы (n=5)	Место жительства	U мкг/л
		M±m
1	п. Саулмалколь	5,30±0,40
2	п. Саулмалколь	4,80±0,40
3	п. Саулмалколь	11,80±1,00
4	п. Саулмалколь	5,80±0,45
5	п. Саулмалколь	6,60±0,55

**Таблица 2. Расчетные показатели содержания U238, U235 в пробах мочи детей**

Код пробы (n=5)	U-238 Бк/л	U-235 Бк/л
№1	0,066	0,003
№2	0,066	0,0027
№3	0,146	0,0066
№4	0,072	0,0032
№5	0,082	0,0037

**Таблица 3. Содержание радия (Ra-226) в пробах мочи детей**

Код пробы	Место жительства	Ra-226, Бк/л
№1	п. Саулмалколь	0,37±0,1
№2	п. Саулмалколь	0,24±0,11

ти комбината связано с переработкой урансодержащей руды. Промышленность п.Новокрондштатка, расположенного в Сандыктауском районе Акмолинской области, представлена рудоуправлением №1, которым ведется добыча урансодержащей руды. Рудоуправление №5, расположенное в Айыртауском районе Северо-Казахстанской области, близ п. Саулмалколь, работает в режиме рекультивационно-дезактивационных работ [4, 5].

Контрольную группу составили школьники 11-14 лет, проживающие в п. Астраханка и п. Первомайка Астраханского района Акмолинской области. Данный район был выбран по результатам радиологических исследований проб питьевой воды и определен, как чистый. Направление деятельности Астраханского района связано с животноводством [4].

Всего обследовано 27 учащихся из п. Аксу (n=8), п. Новокрондштатка (n=14), п. Саулмалколь (n=5). В контрольном районе обследовано 10 детей.

Определение радионуклидов в моче у детей проводилось в лаборатории инженерной экологии Института Ядерной Физики Национального Ядерного Центра Республики Казахстан (ИАФ НЯЦ РК). Радионуклид уран (U) определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ИСП-МС). По данным ИСП-МС расчетным способом определено доленое содержание урана-235 (U235), урана-238 (U238). Методом гамма-спектрометрии определен радионуклид радий-226 (Ra226). Измерения проводили в геометрии сосудов Маринелли (500мл) после двухнедельного накопления для установления равновесия между радием-226 и его дочерними продуктами свинцом-214 и висмутом-214 на гамма-спектрометре "DSA-1000" производства фирмы "CANBERRA" с планарным детектором (BE2020) из сверхчистого германия производства фирмы "CANBERRA" с разрешением по линии Co-57122кэВ-575эВ. Кроме того, у всех обследуемых изучали показатели креатинина, мочевины, глюкозы в крови, а также общий белок, креатинин, кальций и фосфаты в суточной моче. На основе полученных данных всем обследуемым проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Шварца (Базель) с использованием показателей креатинина крови и роста ребенка, а также функциональную пробу Зимницкого [3].

Для количественной оценки результатов использовался метод параметрической статистики с вычислением по-

казателей: среднего арифметического, стандартного отклонения (G), критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Методом ИСП-МС уран не найден в сериях проб суточной мочи, полученных из п. Аксу, п. Новокрондштатка, контрольного района. Уран был определен в пробах из п. Саулмалколь. В таблице 1 представлены результаты определения урана (U) в моче детей п. Саулмалколь.

Расчетные показатели долевого содержания урана-235, урана-238 по данным ИСП-МС представлены в таблице 2.

Методом гамма-спектрометрии пробы мочи были исследованы на содержание радия-226. В пробах п. Аксу, п. Новокрондштатка, контрольном районе радий не обнаружен. В двух пробах из п. Саулмалколь радий был определен (табл. 3).

В таблице 4 представлены биохимические показатели исследуемых групп.

Показатели креатинина, глюкозы, мочевины в крови исследуемой и контрольной групп не превышали нормативных значений. Полученные в ходе исследований средние величины скорости клубочковой фильтрации, соответствовали нормальным показателям клубочковой фильтрации для детей и молодых взрослых, предложенной Рекомендациями К/ДОКИ [3]. Суточная протеинурия и экскреция фосфатов не выходили за рамки нормативов. Максимальные показатели относительной плотности мочи в двух исследуемых группах превышали значения 1018-1020, что указывало на сохранность функции концентрирования. Вместе с тем, концентрация кальция в моче детей из исследуемой группы была высока по сравнению с контрольной группой. Са/Сг коэффициент в моче исследуемой группы составил 0,77 в сравнении 0,25, что указывало на наличие гиперкальциурии [7].

Из всего числа исследуемых проб уран-235, уран-238, радий-226 были выявлены в моче детей п. Саулмалколь.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

1. В суточной моче детей, проживающих в п. Саулмалколь, содержание урана составляет 6,86±1,15 мкг/л, радия-226 составляет 0,305±0,006 Бк/л.
2. Снижения скорости клубочковой фильтрации и функции концентрирования у обследуемых детей не выявлено.
3. У обследуемых отмечена гиперкальциурия.

**Таблица 4. Биохимические показатели**

Биохимические показатели	Исследуемый район M±m	Контрольный район M±m
Креатинин в крови (мкмоль/л)	71,2±3,66**	52,2±1,32**
Мочевина в крови (ммоль/л)	6,3±0,55	5,7±0,62
Глюкоза в крови (ммоль/л)	4,1±0,24	4,0±0,13
Общий белок в моче (мг/сут)	40±13,5	30±6,03
Са в моче /Сг в моче	0,77±0,31*	0,06±0,01*
Фосфор в моче (ммоль/л)	16,8±1,8	18,8±1,77

\*Достоверность в группах сравнения P < 0,001(\*\*), P < 0,05 (\*)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьев Н.И., Исенов Ш.А., Мейрамов Э.А. Биорисурсы и экологическое состояние Акмолинской области. Акмола. 1997, с.134-137; 2. Гуськова В.Н. Уран: радиационно-гигиеническая характеристика. - М. Атомиздат, 1972, с.214; 3. Земченков А.Ю., Томилина Н.А. "К/ДОКИ" обращается к истокам хронической почечной недостаточности. - Нефрология и диализ, 2004, т.6, N.3, с.204-220; 4. Исследование эколого-радиологической обстановки в уранодобывающих регионах северного Казахстана. Отчет о научно-исследовательской работе. Научный центр медицинской радиобиологии при Казахской государственной медицинской академии. Астана, 2005, с.79; 5. Казымбет П.К., Белоног А.А., Имашева Б.С. и др. Комплексное радиоэкологическое исследование уранодобывающих территорий и близлежащих населенных пунктов северного Казахстана. - Астана медициналык журналы, 2005, N.3, с.61-65; 6. Мордашева В.В. Длительность поступления урана и его распределение в органах и тканях человека. - Мед. радиология и радиационная безопасность, 2004, т.49, N.2, с.5-12; 7. Kaneko K., Kitagawa T. Low Prevalence of Hypercalciuria in Japanese Children Nephron. 2002, v.91, p.439-443; 8. KurtioP., AuvinenA., Salonen L. et al. Renal effects Of uranium in drinking water. Environmental Health Perspectives, 2002, v.110, N.4, p.4.

## SUMMARY

**The study of the impact radio nuclides in urine of the children**

**P.Kazymbet, Z.Mazitova, G.Atalykova**

*The study of the impact radio nuclides (uranium-235, uranium-238, radium-226) on kidney functions of the children living in uranium-mining regions of the Kazakhstan. The children age 11-14 who live in settlements of Aksu, Novokrodshatka, Saulmalkal were examined. The uranium level has been done through mass-spectrometry with inductive connection of the argon plasma. Based on the mass-spectrometry with inductive connection of the argon plasma uranium portion content was calculated (uranium-235, uranium-238). Radium-226 was determined by gamma-spectrometry. Uranium-235, uranium-238, radium-226 were found in the urine specimens of the children in the settlement of Saulmalkol. Glomerular filtration and concentration function of the kidney were not impaired.*

Поступила 26.02.2008

## Клинико-патогенетические особенности течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, у больных туберкулезом легких

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

Азербайджанский институт усовершенствования врачей им.А.Алиева, Республиканский Центр по борьбе со СПИД, г.Баку

Основываясь на ранее опубликованных нами результатах серологического обследования группы больных туберкулезом легких (ТЛ) на наличие в их крови специфических маркеров инфицирования вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), мы пришли к заключению о том, что инфекции, вызванные ВГВ и ВГС, действительно довольно широко распространены среди больных ТЛ [1, 4]. Более того, выяснилось, что если частота выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС оказалась наибольшей у больных хроническими формами ТЛ (ХТЛ), то циркуляция этих вирусов была наиболее интенсивной среди больных острыми формами этого заболевания (ОТЛ) [2, 5].

Вместе с тем, нам предстояло ответить на два важнейших вопроса: 1) каковы клинико-патогенетические особенности этих инфекций у больных с различными формами ТЛ? и 2) какие формы течения этих инфекций у больных ТЛ являются преобладающими? В настоящем сообщении представлены данные, позволяющие дать ответы на эти вопросы.

Для того, чтобы ответить на первый из этих вопросов, т.е. для определения клинико-патогенетических особенностей этих инфекций у больных ТЛ, мы сопоставили частоту выявления различных "антиген-антительных" маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у 300 больных ОТЛ и у 300 больных ХТЛ. Результаты такого сопоставления приведены в таблице 1.

Очевидно, что частота выявления HBsAg в группе больных ОТЛ мало отличалась от таковой у здоровых лиц [7] и была более, чем в 3 раза меньше таковой у больных ХТЛ ( $p < 0,01$ ). Данный факт косвенно указывал на то, что более высокая частота выявления HBsAg у больных ХТЛ, по-видимому, являлась следствием инфицирования пациентов в период их пребывания во фтизиатрическом стационаре.

Частота выявления anti-HBs у больных ОТЛ не имела существенного отличия от таковой у больных ХТЛ. То, что частота их выявления с увеличением продолжительности ТЛ не возрастала, косвенно указывало на то, что у вновь инфицированных больных ТЛ не происходило сероконверсии и, соответственно,

**Таблица 1. Средняя частота выявления специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных ОТЛ и ХТЛ**

Специфический маркер инфицирования	выявлено всего		у больных ОТЛ		У больных ХТЛ	
	n	выявлено	n	% выявления	n	% выявления
HBsAg	600	54 / 9,0%	300	12/ 4,0+1,1%	300	42/14,0+2,0%
anti-HBs	600	91 / 15,2%	300	47/15,7+2,1%	300	44/14,7+2,0%
anti-HBc	600	74 / 12,3%	300	28/ 9,3+1,7%	300	46/15,3+2,1%
IgM-anti-HBc	54*	6 / 11,1%	12*	5/41,6+14,2%	42*	1/ 2,4+2,4%
HBeAg	54*	5 / 9,3%	12*	4/33,3+13,6%	42*	1/ 2,4+2,4%
anti-HCV	600	73 / 12,2%	300	21 /7,0+1,5%	300	52/17,3+2,1%
IgM-anti-HCV	73+	7 / 9,6%	21+	5 /23,8+9,3%	52+	2/ 3,8+2,7%
HBsAg+anti-HCV	600	14 / 2,2%	300	3 /1,0+0,6%	300	11/ 3,7+1,1%

p - число обследованных; \* - число HBsAg-позитивных сывороток  
+ - число сывороток, содержащих anti-HCV

элиминации ВГВ, т.е. инфекция протекала, преимущественно, в хронической форме.

Частота изолированного выявления anti-HBc у больных ХТЛ была более, чем 1,5 раз выше аналогичного показателя, отмеченного у больных ОТЛ (p<0,05). Это означало, что по мере увеличения длительности заболевания возрастала и частота выявления anti-HBc.

Частота выявления серологических маркеров репродукции ВГВ - IgM-anti-HBc и HBeAg - у HBsAg-позитивных больных ОТЛ оказалась в 17 раз и 13 раз выше, чем аналогичные показатели у больных ХТЛ (p<0,05). Это позволило полагать, что ВГВ-инфекция протекала в репродуктивной форме, а "свежее" инфицирование вирусом значительно чаще отмечалось у больных ОТЛ, нежели у больных ХТЛ. Иначе говоря, у больных ОТЛ отчетливо преобладала доля случаев острого течения ВГВ-инфекции в репликативной форме, а у больных ХТЛ, в основном, отмечалось хроническое течение этой инфекции.

Частота выявления anti-HCV у больных ХТЛ почти в 2,5 раз превышала данный показатель у больных ОТЛ (p<0,05), причем у последних этот показатель не имел существенного отличия от аналогичного показателя у здоровых лиц [7].

Серологический маркер активной репродукции

ВГС - IgM-anti- HCV, в группе больных ОТЛ выявлялся более, чем в 6 раз чаще, нежели в группе больных ХТЛ (p<0,05), т.е. "свежее" инфицирование ВГС заметно чаще имело место среди больных именно ОТЛ. Мы полагали, что эта особенность отражала факт преимущественного инфицирования больных ТЛ в острый период заболевания.

Одновременно и HBsAg, и anti-HCV были выявлены в 2,2% сывороток, что почти в 13 раз превышало частоту одновременных находок этих двух маркеров в сыворотках доноров крови (p < 0,01).

Для ответа на второй из поставленных вопросов и определения преобладающих форм этих инфекций у больных ОТЛ и ХТЛ мы сопоставили частоту выявления гиперферментемии и гипербилирубинемии у этих же больных [3]. Наличие гиперферментемии оценивали по повышению активности сывороточной аланин-аминотрансферазы (АлАТ). Хотя во всех отмеченных нами случаях гипербилирубинемии повышение в крови уровня билирубина (БР) носило умеренный характер, мы считали, что у таких пациентов была желтушная форма инфекций.

Такое сопоставление провели отдельно в отношении тех 40 больных, у которых был выявлен только HBsAg, в отношении 59 больных у которых были выявлены только anti-HCV и в отношении 14 больных, у

**Таблица 2. Частота выявления биохимических признаков дисфункции печени у больных ОТЛ и ХТЛ, имевших в крови серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГС**

Наличие маркера	у больных (их число)	Нормальные АлАТ и БР	Повышение АлАТ	Повышение БР
только HBsAg	ОТЛ (9)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	1 (11,1%)
	ХТЛ (31)	11 (35,5%)	20 (64,5%)	-
	всего (40)	13 (32,5%)	26 (65,0%)	1 (2,5%)
только anti-HCV	ОТЛ (18)	3 (16,7%)	15 (83,3%)	-
	ХТЛ (41)	11 (26,8%)	29 (70,7%)	1 (2,4%)
	всего (59)	14 (23,7%)	44 (74,5%)	1 (1,7%)
HBsAg + anti-HCV	ОТЛ (3)	-	2 (66,7%)	1 (33,3%)
	ХТЛ (11)	1 (9,1%)	8 (63,6%)	2 (18,2%)
	всего (14)	1 (7,1%)	10 (71,4%)	3 (14,3%)
ВСЕГО	(113)	28 (24,8%)	80 (70,8%)	5 (4,4%)

которых одновременно были выявлены как HBsAg, так и antiHCV. При этом использовались результаты определения биохимических показателей в период, когда больным не проводилось противотуберкулезное лечение. Эти результаты отражены на таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в общей группе больных ТЛ соотношение инаппаратных (сопровождаявшихся появлением в крови только маркеров инфицирования без повышения активности), безжелтушных (сопровождаящихся повышением только активности АлАТ) и желтушных форм обеих инфекции составило 24,8%, 70,8% и 4,4%, соответственно.

У больных ТЛ с моноинфекцией, вызванной ВГВ, это же соотношение оказалось равным 32,5%, 65,0% и 2,5%, а у больных ТЛ с моноинфекцией, вызванной ВГС, - 23,7%, 74,5% и 1,7%, соответственно. У больных, у которых были одновременно выявлены маркеры обеих инфекций, указанное соотношение составило 7,1%, 71,4% и 14,3%, соответственно.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у больных туберкулезом легких. - Мир вирусных гепатитов (Москва), 2005, N.4, с.14-15; 2. Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р. О проблеме вирусных гепатитов у больных туберкулезом. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.1, с.6-11; 3. Мамедбеков Э.Н., Бекирзаде Г.М., Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. Биохимические показатели функционального состояния печени у больных туберкулезом легких, инфицированных вирусами трансфузионных гепатитов. - Биомедицина, 2007, N.1, с.36-37; 4. Мамедбеков Э.Н., Мамедъярова Ф.А., Кязимова Л.Г.

и др. Результаты серологического обследования больных туберкулезом легких на специфические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С. - Там же, 2007, N.4, с.132-136; 5. Мамедбеков Э.Н., Мамедъярова 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; 6. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения. - Там же, 2005, N.1, с.3-8; 7. Рзаева Н.Р. Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С и активность аминотрансфераз у здоровых жителей г.Баку. - В кн.: Сборник научных трудов, посвященный 70-ти летию Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева. Баку, 2005, с.167-169.

#### SUMMARY

#### *Clinic and pathogenic peculiarities of hepatitis B and C viral infections course at lung tuberculosis patients*

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

*The authors compared results of serologic and biochemical examinations of 300 patients with acute lung tuberculosis (ALT) and 300 patients with chronic lung tuberculosis (CLT) and demonstrated main clinical and pathogenic peculiarities of these viral infections developed on the phone of ALT and CLT. Besides they determined main predominant forms of these infections course.*

Поступила 28.02.2008

## Распространение наследственных заболеваний системы крови в Муганской зоне Азербайджана

Г.А.Акперова

Бакинский Государственный Университет, г. Баку

Как известно, самой распространенной энзимопатией во всем мире является наследственная недостаточность эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), которая особенно характерна для стран Средиземноморья, некоторых стран Латинской Америки и Африки [13, 19]. В СНГ болезнь наиболее распространена в Азербайджане, где в отдельных селах зарегистрированы до 38% гемизиготных мужчин, хотя носительство патологического гена описано также у таджиков, русских и грузин [3]. Эта проблема приобретает медико-социальный характер, ввиду расширения спектра производства и потребления в этих регионах лекарственных препаратов окислительного действия и развития желтухи у больных новорожденных [2]. По этой причине неонатальные скрининг-программы по дефициту фермента

Г6ФД в данных регионах приобретают обязательный характер [8].

Пристальное внимание исследователей к группе наследственных анемий, в том числе, к β-талассемии, составляющей основную массу всех типов талассемии, вызвано их широким распространением во всем мире и значительным вкладом в структуру детской и материнской смертности в эндемичных районах. Установлено, что около 3% населения мира являются носителями патологического β-гемоглобинового гена [18]. Первоначально характерное для популяций Средиземноморского бассейна, Ближнего Востока, Азии и Африки заболевание ввиду глобальной миграции проникло в США и северо-запад Европы и на сегодня входит в список обязательных профилактических программ [6, 9, 10, 11, 12].

Табл. Частота мутаций  $\beta$ -глобинового гена в Муганской зоне республики

Тип мутаций	Частота генов, %			
	Саатлы	Сальяны	Алибайрамлы	Джалилабад
$\beta^+$ -IVS-1-110(G-A)	6,52	19,57	13,04	4,35
$\beta^0$ -codon8(-AA)	-	4,35	10,87	8,70
$\beta^0$ -IVS-2-1(G-A)	-	10,87	8,70	-
$\beta^+$ -IVS-1-5(G-S)	6,52	-	2,17	-
$\beta^+$ -IVS-1-6(T-S)	-	-	4,35	-

Частота выявляемости наиболее часто встречающегося наследственного геморрагического диатеза коагуляционного геноза - гемофилии - в разных странах колеблется от 6,6 до 18 на 100.000 жителей мужского пола. При этом 87-94% приходится на гемофилию А, остальные на гемофилию В и С [1, 5].

Среди населения Муганской зоны Азербайджана проведены генетико-эпидемиологические исследования с целью выявления лиц с энзимопенической анемией,  $\beta$ -талассемией и гемофилией, определения частот и типов мутаций, что необходимо для дальнейшего проведения пренатальной диагностики плода и повышения эффективности генетического консультирования, являющихся важными составляющими программы профилактики наследственных заболеваний крови в данном регионе.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Материал собран в экспедиционных условиях в селах и в районных центрах Саатлинского, Сальянского, Джалилабадского и Алибайрамлинского районов республики в период с 2004 по 2007 гг. Для выявления больных с наследственной патологией крови использованы списки ВТЭК ЦРБ. В селах при подворовом обходе семей пробандов составлены родословные и путем генеалогического анализа дифференцированы случаи наследственных нарушений крови. В качестве материала для анализов использована капиллярная кровь, собранная в микропробирки с антикоагулянтом (гепарин или натриевая соль этилендиаминтетраацетата).*

С помощью скрининг-программ выявлены случаи  $\beta$ -талассемии и недостаточности фермента Г6ФД среди учащихся 5-11-х классов [14]. В качестве экспресс-диагностики дефицита Г6ФД использован метод флуоресцирующих пятен Beutler E., проведенный на аппарате Hoefer MacroVue UV-25 фирмы Amersham Bioscience (USA) [2].

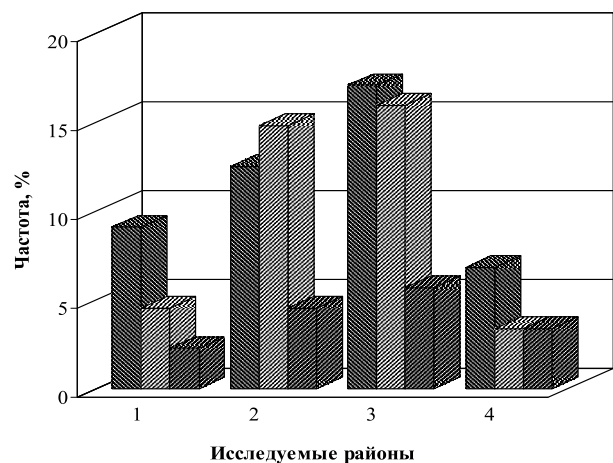
Для идентификации типа мутации  $\beta$ -талассемии на Thermal cycler Bioscyler (Roche, USA) использован молекулярный метод высокотемпературной аллель-специфической амплификации, основанный по принципу метода полимеразно-цепной реакции [7, 17]. С целью тестирования изменений различных регионов  $\beta$ -глобинового гена использованы синтетические олигонуклеотидные контрольные праймеры - №№ 15, 16, 30 и 31, и праймеры конкретных мутаций - 40 IVS-1-110 M (G-A), 41 IVS-1-110 N, 49 IVS-2-1 M (G-A), 77 IVS-2-1 N, 46 IVS-1-6 M (T-S), 54 Codon 8 M (-AA), 55 Codon 8 N. Для уточнения клинического диагноза больных наследственными гемоглинопатиями использованы метод электрофореза гемоглобина на ацетат-целлюлозных пленках на аппарате EPS3501XL (USA) и аналитический метод изоэлектрофокусирования гемоглинов в полиакриламидно-амфолиновых пластинках с pH 3,5-9,5, проведенный на аппарате Multiphor II (USA) [15, 16].

Фенотипические частоты патологий определены по

общепринятой методике [4].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты генетико-эпидемиологических исследований, проведенные в четырех районах Муганской зоны республики, позволили выявить 88 больных с диагнозами: недостаточность фермента Г6ФД,  $\beta$ -талассемия и гемофилия, среди которых у 40 новорожденных установлена гемолитическая анемия - 45,45%, у 34 больных -  $\beta$ -талассемия с частотой 38,64%, у 14 больных - гемофилия с частотой 15,91% (рис.).

Среди 17-ти лиц установлено гетерозиготное, 17-ти - гомозиготное и компаундное состояние  $\beta$ -талассемии. Молекулярные исследования  $\beta$ -глобинового гена ( $\beta$ -ГГ) позволили идентифицировать пять типов мутаций: замену гуанина на аденин в 110-ой позиции 1-го интрона  $\beta$ -ГГ с фенотипом  $\beta^+$ -талассемии - IVS-1-110(G-A); делецию двух нуклеотидов аденин в 8-ом кодоне 1-го экзона  $\beta$ -ГГ с фенотипом  $\beta^0$ -талассемии - codon 8(-AA); замену гуанина на аденин в 1-й позиции 2-го интрона  $\beta$ -ГГ с фенотипом  $\beta^0$ -талассемии - IVS-2-1(G-A); замену гуанина на цитозин в 5-ой позиции 1-го интрона  $\beta$ -ГГ с фенотипом  $\beta^+$ -талассемии - IVS-1-5(G-S); замену тимина на цитозин в 6-й позиции 1-го интрона с фенотипом  $\beta^+$ -талассемии - IVS-1-6(T-S). В исследуемых районах идентифицировано 46 дефект-



■ Гемолитическая болезнь ■  $\beta$ -Талассемия ■ Гемофилия

Рис. Наследственные болезни крови в популяции Муганской зоны Азербайджана

1. Саатлы; 2. Сальяны; 3. Алибайрамлы; 4. Джалилабад

ных β-ГГ, из которых 43,48% приходится на долю β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A), 23,91% - β<sup>0</sup>-codon 8(-AA), 19,57% - β<sup>0</sup>-IVS-2-1(G-A), 8,69% - β<sup>+</sup>-IVS-1-5(G-S) и 4,35% - β<sup>+</sup>-IVS-1-6(T-S). При этом наибольшее количество мутированных β-ГГ приходится на Сальянский и Алибайрамлинский районы (табл.).

В Саатлинском районе среди восьми детей, родившихся с диагнозом гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН), проведен анализ определения активности фермента Г6ФД. У всех восьми мальчиков установлен полный дефицит фермента и гемизиготное состояние недостаточности активности Г6ФД. В одной из семей с диагнозом β-талассемия у матери идентифицирована довольно редко встречающаяся для населения республики мутация β<sup>+</sup>-IVS-1-5(G-S) в гетерозиготном состоянии, у отца определена гетерозиготность по мутации β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A). Следовательно, больные дети имели двойное гетерозиготное - компаундное состояние с генотипом β<sup>+</sup>-IVS-1-5(G-S)/β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A). Согласно спискам ВТЭК ЦРБ в районе зарегистрировано 2 мальчика с диагнозом гемофилия.

В Сальянском районе из 11-ти обследованных детей с диагнозом ГБН у 6 мальчиков и 3 девочек обнаружена недостаточность фермента Г6ФД. У новорожденных мальчиков идентифицирован гемизиготный генотип, среди которых трое имели частичный дефицит фермента с фенотипом Г6ФД "+", трое нулевую активность фермента. У девочек установлено гетерозиготное носительство. В исследуемой популяции идентифицировано три типа мутации по β-талассемии: β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A), β<sup>0</sup>-IVS-2-1(G-A) и β<sup>0</sup>-codon8(-AA). Из 13-ти лиц с наличием мутаций по β-ГГ, 8 взрослых имели гетерозиготное носительство, пятеро детей, среди которых трое - гомозиготное по β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A) и β<sup>0</sup>-IVS-2-1(G-A) и двое - компаундное состояние по установленным типам мутаций. Четверо мальчиков в данном районе являются больными гемофилией.

В Джалилабадском районе у шестерых новорожденных с ГБН, в том числе, пятерых мальчиков и одной девочки, идентифицирован полный и частичный дефицит фермента Г6ФД. Трое из пяти мальчиков имели нулевую активность Г6ФД, девочка являлась гетерозиготным носителем дефицита фермента. У троих больных с диагнозом талассемия идентифицированы следующие генотипы - β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A)/β<sup>0</sup>-codon8(-AA) и β<sup>0</sup>-codon8(-AA)/β<sup>0</sup>-codon8(-AA). По данным ВТЭК ЦРБ в данном регионе установлено трое больных с диагнозом гемофилия.

В Алибайрамлинском районе 15 новорожденных детей имели ГБН с дефицитом фермента Г6ФД. Фенотипическое проявление фермента Г6ФД у новорожденных мальчиков с гемизиготными генотипами имели как частичный дефицит с остаточной активностью, так и нулевую активность фермента. Установлено 13 больных талассемией, из которых четверо являлись гомозиготами по мутациям β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A), β<sup>0</sup>-codon 8(-AA) и β<sup>0</sup>-IVS-2-1(G-A), трое - компаундами

β<sup>+</sup>-IVS-1-110(G-A)/β<sup>0</sup>-IVS-2-1(G-A), β<sup>+</sup>-IVS-1-6(T-S)/β<sup>0</sup>-codon8(-AA), β<sup>+</sup>-IVS-1-5(G-S)/β<sup>+</sup>-IVS-1-6(T-S), семеро - гетерозиготами по указанным пяти мутациям. Гемофилия обнаружена у пяти мальчиков в возрасте от 5 до 16 лет.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить высокую частоту распространения наследственных нарушений крови в популяции Муганской зоны республики, в том числе идентифицировать два фенотипа недостаточности фермента Г6ФД у новорожденных с гемолитической болезнью. Полученные результаты также свидетельствуют о высокой частоте распространения β-талассемии в исследованном регионе, связанной как с частичным, так и полным отсутствием экспрессии β-глобинового гена. Молекулярно-генетическая диагностика выявленных мутаций и изучение фенотипического проявления дефектов и их сочетаний позволила идентифицировать гетерозиготность и компаундность по данным мутациям, которые являются частой причиной смертельных гемолитических кризов у женщин с соответствующими генотипами в период беременности и родов. Установление типов мутаций для конкретной зоны, выявление больных лиц и лиц-носителей, определение частоты распространения заболевания являются первостепенными условиями для удачного проведения скрининг-программ и медико-генетического консультирования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альпидовский В.К. Курс гематологии кафедры госпитальной терапии: Учебное пособие. М.: Изд-во РУДН, 2002; [http://med.pfu.edu.ru/\\_new/russian/win/library/gematologia/nasl.htm](http://med.pfu.edu.ru/_new/russian/win/library/gematologia/nasl.htm);
2. Бойтлер Э. Нарушения метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия: Пер. с англ. М.: Медицина, 1981, 256 с.;
3. Краснополская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. - М.: Фохат, 2005, 364 с.;
4. Ли Ч. Введение в популяционную генетику. - М.: Мир, 1978, 546 с.;
5. Плахута Т., Якунина Л. Гемофилия у детей. - Медицинская газета, 2003, август, N.62;
6. Талассемия и другие гемоглобинопатии. Доклад Секретариата. Всемирная Организация Здравоохранения, Женева. EB 118/5, пункт 5.2, 4 мая 2006 г.;
7. Шостакович-Корецкая Л.Р., Маврутенков В.В., Братусь Е.В. и др. Полимеразно-цепная реакция: принципы и практические рекомендации по использованию в клинической практике врача (руководство для врачей). - Днепрпетровск: МЗ Украины, 2002, 26 с.;
8. Beutler E. G-6-PD: Population genetics and clinical manifestations - Blood Reviews, 1996, v.10, p.45-52;
9. Cao A, Galanello R, Rosatelli MC. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies - Baillieres Clin. Haematol., 1998, v.11, p.215-238;
10. El-Beshlawy A., Kaddah N., Moustafa A. et al. Screening for β-thalassaemia carriers in Egypt: significance of the osmotic fragility test - Eastern Mediterranean Health Journal, 2007, v.13, N.4, p.780-786;
11. Levy H L., Albers S. Genetic Screening of Newborns - Annu. Rev. Genomics Hum. Genet., 2000, 01:139-177;
12. Leung T.N., Lau T.K., Chung T.Kh. Thalassaemia screening in pregnancy - Current opinion in obstetrics & gynecology, 2005, v.17(2), p.129-134;
13. Medina M. D., Vaca G., Lopez-Guido B. et al. Molecular Genetics of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Mexico - Blood Cells, Molecules, and Diseases, 1997, v.23(5), p.88-94;
14. Modell B. The ethics of prenatal diagnosis and genetic counseling - World Health Forum, 1990, v.11, p.179;
15. Morengo-Rowe A.J. Rapid electroforesis on cellulose acetate. - J. Clin. Pathology, 1965, v.18, p.790;
16. Rasulov E. Express-methods of hemoglobinopathy diagnosis in newborns - Journal of molecular genetics, microbiology, virology, 1990, v.1, p.27;
17. Saiki R. K., Scharf S., Faloona F. et al. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. - Science, 1985, v.230, p.1350;
18. Saxena A., Phadke S.R. Feasibility of thalassaemia control by extended family screening in Indian context - Journal of health, population and nutrition, 2002, v.20(1), p.31-35;
19. Yoshida A., Lin M.



Regulation of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase activity in Red Blood Cells from hemolytic and nonhemolytic variant subject - Blood, 1973, v.41, p.877-891.

**SUMMARY**

**Distribution of hereditary diseases of blood's system in Mugan zone of Azerbaijan**

**G.Akbarova**

*High frequency of distribution of hereditary diseases of blood in population Mugan zone of republic is established. For revealing patients with*

*hemophilia lists of the central regional hospitals are used. Full and partial insufficiencies of enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase at newborns with haemolytic illness are identified. Molecular-genetic diagnostics heterozygosis and compounds on five types  $\beta$ -thalassaemia has allowed to identify. The greatest quantity of changed  $\beta$ -globins genes in Salyan and Alibayramli regions is established.*

Поступила 28.02.2008

## Современная характеристика стоматологической заболеваемости студентов

**Х.И.Ибрагимли, Г.Г.Садыгова**

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

Студенты являются особой социальной группой, которая формируется специальным отбором и имеет относительно стабильную характеристику образа жизни. Состояние здоровья студентов с учетом специфики условий их жизни и обучения, а также социальной значимости было предметом особой заботы как со стороны организаторов образовательных систем, так и со стороны научно-медицинских служб [1, 3, 5, 6, 7]. Качество жизни любого человека, особенно молодых, в том числе, студентов, напрямую зависит от состояния стоматологического статуса. Поэтому стоматологическая заболеваемость студентов в ряде стран углубленно изучается для обоснования объема и структуры требуемых услуг и планирования ресурсов студенческих поликлиник. В нашей стране также со стороны государства уделяется особое внимание охране здоровья студентов. Для совершенствования медико-санитарного обеспечения студентов важное значение имеет характеристика стоматологической заболеваемости, что побудило нас проводить настоящее исследование.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Единицей статистического наблюдения явился индивидуум-студент.*

*Для получения репрезентативных сведений объект исследования формировался направленным отбором по 250 единиц наблюдения в каждой возрастно-половой группе (юноши и девушки в возрасте 19 лет и менее; 20 лет и более). Стоматологический осмотр был организован по унифицированной программе наблюдения, широко используемой в клинко-статистических исследованиях [2, 4, 8].*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Показатели распространенности стоматологической заболеваемости по данным профилактических осмотров (prevalence) отражены в таблице 1. Очевидно, что наиболее распространенной патологией студентов является ка-

риес зубов (60,8-67,2% у юношей, 58,4-59,2% у девушек разных возрастных групп). По сравнению со студентами Российской Федерации у студентов нашей страны распространенность кариеса относительно не высока. Причем, по частоте этой патологии студенческая молодежь нашей страны отличается от своих сверстников (например от призывников) сравнительным благополучием состояния здоровья твердой ткани зубов. С возрастом у студентов увеличивается распространенность кариеса зубов, но из-за небольшого размера возрастного интервала (19 лет и менее, 20 лет и более) показатели между собой статистически достоверно не отличаются ( $p > 0,05$ ).

Флюороз зубов выявлен у 21,6-22,4% юношей и 23,2-24,0% девушек. Причем по частоте этой патологии также студенты нашей страны отличаются от студентов Российской Федерации сравнительно низким уровнем показателя. Тяжелый (2,0-2,4% у юношей, 2,4% у девушек) и умеренный (4,4-4,8% у юношей, 4,8-5,2% у девушек) флюороз был диагностирован у небольшой части студентов нашей страны. Сравнительно большой удельный вес имели случаи диагностики сомнительного (6,0-6,4% у юношей и 6,4% у девушек) и слабо выраженного (8,8-9,2% у юношей и 9,6-10,0% у девушек) флюороза.

По нашим материалам, у 8,8-9,2% юношей и 9,6-10,0% девушек была выявлена пятнистость и гипоплазия эмали, а, соответственно, в 3,2-3,6% случаях патологическая стираемость. У 100 обследованных студентов были отмечены 30,4-31,6% случаев поражения тканей пародонта, среди которых преобладали камни (17,2-19,6%) и кровоточивость (10-11,6%). По частоте этих патологий наши данные резко отличаются от таковых, получены при обследовании студентов Твери

**Таблица 1. Стоматологическая заболеваемость студентов (в расчете на 100 обследованных). В скобках абсолютные данные, n в каждой группе - 250**

Наименование заболеваний	Юноши		Девушки	
	19 лет и менее	20 лет и более	19 лет и менее	20 лет и более
Кариес зубов	(152) 60,8	(168) 67,2	(146) 58,4	(148) 59,2
Флюороз зубов всего:	(54) 21,6	(56) 22,4	(58) 23,2	(60) 24,0
В том числе: Сомнительный	(15) 6,0	(16) 6,4	(16) 6,4	(16) 6,4
Слабый и очень слабый	(22) 8,8	(23) 9,2	(24) 9,6	(25) 10,0
Умеренный	(12) 4,8	(11) 4,4	(12) 4,8	(13) 5,2
Тяжелый	(5) 2,0	(6) 2,4	(6) 2,4	(6) 2,4
Пятнистость и гипоплазия эмали	(22) 8,8	(23) 9,2	(24) 9,6	(25) 10,0
Патологическая стираемость	(8) 3,2	(9) 3,6	(9) 3,6	(9) 3,6
Клиновидные дефекты	(6) 2,4	(5) 2,0	(5) 2,0	(4) 1,6
Поражения тканей пародонта всего:	(76) 30,4	(79) 31,6	(76) 30,4	(75) 30,0
В том числе: Кровоточивость	(25) 10,0	(26) 10,4	(28) 11,2	(29) 11,6
Камни	(48) 19,2	(49) 19,6	(45) 18,0	(43) 17,2
Карманы	(3) 1,2	(4) 1,6	(3) 1,2	(3) 1,2
Аномалии, всего:	(300) 120,0	(305) 122,0	(293) 117,2	(295) 118,0
В том числе: Прогнатия	(113) 45,2	(114) 45,6	(110) 44,0	(109) 43,6
Прогения	(11) 4,4	(10) 4,0	(12) 4,8	(13) 5,2
Перекрестный прикус	(13) 5,2	(14) 5,6	(12) 4,8	(11) 4,4
Глубокий прикус	(35) 14,0	(37) 14,8	(33) 13,2	(34) 13,6
Открытый прикус	(14) 5,6	(12) 4,8	(11) 4,4	(12) 4,8
Аномалии зубных рядов	(114) 45,6	(118) 47,2	(115) 46,0	(116) 46,4
Патологии слизистой оболочки и мягких тканей полости рта	(28) 11,2	(29) 11,6	(31) 12,4	(33) 13,2

[7], где распространенность кариеса зубов (91,8%) и поражения тканей пародонта (97,49%) чрезвычайно высока.

Среди студентов, наблюдаемых нами, часто выявлялись различные формы аномалии зубочелюстной системы (на 100 юношей и девушек приходилось 45,2-45,6 и 44,0-43,6 случаев прогнатии, 45,6-47,2 и 46,0-46,4 случаев аномалии зубных рядов). Прогения (4,0-5,2%), перекрестный прикус (4,4-5,6%), глубокий прикус (13,2-14,8%) и открытый прикус (4,4-5,6%) отмечались у относительно меньшего количества обследованных. Распространенность аномалий зубочелюстной системы у студентов Азербайджанской популяции была относительно меньше при сравнении таковой в России [7]. Патологии слизистой оболочки и мягких тканей полости рта также были меньше выявлены среди наблюдаемых нами студентов (11,2-13,2%).

Таким образом, среди студентов Азербайджанской популяции уровень распространения различных стоматологических заболеваний заметный, но значительно ниже, чем в России.

Для организации стоматологической помощи более важными являются сведения об интенсивности кариеса зубов и их поверхностей, которые отражены в таблице 2. Из этих данных очевидно, что интенсивность кариеса зубов (индекс КПУ) значительно выше у юношей (4,11 и 4,24 в разных возрастах в расчете на одного человека) по сравнению с девушками (соответственно 3,92 и 4,01).

При этом различие между ними более выражено по К компоненту (не леченный кариес) индекса КПУ (1,56 и 1,62 у юношей, 1,15 и 1,12 у девушек). Количество запломбированных зубов (П компонент КПУ) больше в группе девушек (2,69 и 2,80 в разных возрастах) по сравнению с группой юношей (соответственно 2,46 и 2,51).

Интенсивность кариеса поверхностей зубов как у юношей (6,17 - 6,32), так у девушек (5,86 и 6,02). Интенсивность кариеса зубов и их поверхностей у студентов Азербайджанской популяции заметно низка, чем таковая у студентов в городе Твери [7]. При этом обращает на себя внимание сходность среднего числа пораженных кариесом поверхностей в одном пораженном зубе (1,5 - по нашим, 1,57 - по литературным данным). Кроме того, по нашим материалам, сравнительно высока доля не леченных кариозных зубов (соответственно 37,9% у юношей и 27,9% у девушек). Это свидетельствует о недостаточном уровне стоматологической помощи (УСП) студентам в нашей стране, что подтверждается расчетами соответствующего индекса, предложенных Леусом П.А. [4]. По нашим данным индекс УСП колебался в пределах 59,20-69,83%, что по классификации ВОЗ соответствует удовлетворительному уровню.

В России величина индекса УСП у студентов соответствовала хорошему уровню стоматологической помощи (индекс больше 75%).

Таблица 2. Интенсивность кариеса зубов и их поверхностей у студентов(з - зубы; п - поверхности)

Показатели	Юноши		Девушки	
	19 лет и менее	20 лет и более	19 лет и менее	20 лет и более
КПУ (з)	4,11	4,24	3,92	4,01
К (з)	1,56	1,62	1,15	1,12
П (з)	2,46	2,51	2,69	2,80
У (з)	0,09	0,11	0,08	0,09
КПУ (п)	6,17	6,32	5,86	6,02
К (п)	2,31	2,42	1,76	1,69
П (п)	3,86	3,90	4,10	4,33
ТНЖ	28,65	28,17	28,65	28,85
УСП (%)	59,85 (удов.)	59,20 (удов.)	68,62 (удов.)	69,83 (удов.)

Таблица 3. Распределение кариеса по группам зубов у студентов (в %)

Локализация	Юноши		Девушки	
	19 лет и менее	20 лет и более	19 лет и менее	20 лет и более
Моляры верхней челюсти	30,51	30,22	30,12	30,53
Моляры нижней челюсти	45,42	46,04	45,82	45,46
Пре моляры верхней челюсти	8,66	8,72	8,48	8,64
Пре моляры нижней челюсти	3,64	3,58	3,62	3,59
Резцы и клыки верхней челюсти	10,85	10,48	11,05	10,84
Резцы и клыки нижней челюсти	0,92	0,96	0,91	0,94

Важнейшим интегральным критерием стоматологического статуса является показатель здоровья твердых тканей зубов, предложенный в 1993 году W.S.Marcenes и A.Sheiham [8]. Этот критерий называется индексом здоровья (ТНЖ - Teeth health) и вычисляется по формуле: 1 x число интактных зубов + 0,5 x число запломбированных зубов + 0,25 x число кариозных зубов. По нашим материалам индекс ТНЖ у студентов составлял 28,17-28,85 (у юношей и девушек).

Изучение локализации кариеса показало, что в преобладающих случаях поражаются моляры (75,93-76,26% у юношей, 75,94-75,99% у девушек). Премоляры (соответственно: 12,30 и 12,23%), резцы и клыки (11,77 и 11,78%) поражаются кариесом со сходной вероятностью. Во всех случаях моляры нижней челюсти чаще поражаются кариесом зубов, а премоляры, резцы и клыки сравнительно часто поражаются на верхней челюсти (таблица 3). Это свидетельствует об общих закономерностях кариозного поражения зубов у студентов.

Таким образом, Азербайджанская популяция студентов имеет определенные особенности стоматологического статуса и уровня получения стоматологической помощи.

**ВЫВОДЫ:**

1. Распространенность стоматологических заболеваний у студентов не выходит за пределы популяционного уровня.

2. Для студентов Азербайджанской популяции характерны: относительно меньшая распространенность отдельных стоматологических заболеваний, преобладание К компонента (не леченного кариеса) в структуре индекса КПУ.

3. Уровень стоматологической помощи студентам в соответствии с классификацией ВОЗ соответствует удовлетворительному уровню (индекс УСП меньше 75%).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Веселова Е.В. Медико-социальные аспекты охраны здоровья учащейся молодежи. Автореферат дисс...к.м.н. М., 1992, 21 с.; 2. ВОЗ. Стоматологическое обследование. Основные методы. Женева, 1997, 76 с.; 3. Ключева Л.П., Бушуева М.П., Крылов С.С., Гаврилова О.А. и др. Состояние полости рта у студентов стоматологического факультета КОДНГМИ. Распространенность стоматологических заболеваний населения Калининской области. - Калинин, 1989, с.49-54; 4. Леус П.А. Коммунальная стоматология. Брест, 2000, 284 с.; 5. Манаенкова Л.Л., Ваземиллер Д.Э. Распространенность стоматологической заболеваемости у студентов младших курсов. - Сб. научных трудов. Караганда, 1988, с.151-153; 6. Юшманова Т.Н., Котлова О.В. Стоматологическое здоровье студентов северян в свете глобальных целей ВОЗ. - В кн.: Современные тенденции развития стоматологии. Тверь, 1999, 44-45 с.; 7. Шевлякова Л.А. Стоматологическая заболеваемость у студентов высших учебных заведений и пути ее профилактики. Автореферат дисс...к.м.н. Тверь, 2005, 18 с.; 8. Marcenes W.S., Sheiham A. Composite indicators of dental health: functioning teeth and number of sound-equivalent teeth (T-Health). - Community Dent Oral Epidemiol., 1993, N.21(6), p.374-378.

**SUMMARY**

**Modern characteristics of dental morbidity among students**

**Kh.Ibragimlyi, G.Sadigova**

*In the article shown the results of study dedicated to issue of spreading of dental diseases among students.*

Поступила 29.02.2008

## ***КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ***

### **Итоги и перспективы изучения природных очагов чумы в Азербайджане**

**А.Н.Талыбзаде, Р.А.Ахмедов**

Республиканская противочумная станция, г. Баку

Многолетнее, тщательное и комплексное изучение протекающих эпизоотий чумы среди различных видов грызунов со всей научной достоверностью показало, что на территории Азербайджанской Республики в настоящее время существует три природных очага этой особо опасной инфекции: Закавказский равнинно-предгорный, Приараксинский и Закавказский высокогорный.

Считаем целесообразным в этом сообщении коротко, в обобщенной форме изложить основные итоги многолетней работы, проделанной в трех природных очагах чумы специалистами станции.

Как известно, интенсивная эпизоотия на территории Закавказского равнинно-предгорного очага, послужившая началом его тщательного изучения, была обнаружена на Апшеронском полуострове вблизи с. Тюркан в январе 1953 года. Эпизоотия вспыхнула на фоне значительного увеличения численности краснохвостой песчанки и ее блох, носила острый и разлитой характер. Об этом свидетельствовало обнаружение большого количества трупов зверьков и зараженных эктопаразитов, она охватила, кроме Апшеронского полуострова, примыкающие к нему территории Кобыстана и Северной приморской полосы.

Близость данных участков к городу Баку и характер эпизоотии потребовали неотложного вмешательства многих работников здравоохранения в целях ее быстрейшего подавления. Задача эта была выполнена довольно успешно в течение короткого времени. Это обстоятельство лишило нас возможности уже на первых порах наблюдать за естественным течением эпизоотического процесса.

Эпизоотии происходили и в последующие несколько лет на других участках (Кобыстан, Джейранчель, Бозчель и Мильско-Карабахская равнина).

Мероприятия, способствующие достижению эпидемического благополучия, искажали ход отдельных эпизоотий и мешали выявлению особенностей эпизоотологии чумы на отдельных участках очага.

Относительно хорошо эпизоотия была прослежена в 1958-1959 гг. в Джейранчельской степи. В этот период было отмечено, что эпизоотия чумы здесь протекает и при низких плотностях песчанок, не принимая разлитого характера. Однако на отдельных ограниченных участках интенсивность ее приводила к гибели почти всех обитающих на них зверьков. Такое

своеобразие обуславливалось особенностями экологии краснохвостой песчанки и, прежде всего типами ее поселений. Очаговые и ленточные поселения песчанок, при отсутствии заселенных зверьками сплошных массивов, что наблюдается в годы с низкой численностью их, ограничивают распространение возбудителя чумы. Разобщенность отдельных заселенных песчанками участков, "вынуждает" чумной микроб несколько дольше задерживаться в благоприятных для него условиях, что приводит проявления эпизоотий чумы к "микроочаговому" характеру. На острое течение инфекции у краснохвостых песчанок указывало также обнаружение большого количества зараженных блох как на самих зверьках, так и в их норах и гнездах. Процент зараженности снятых с песчанок блох доходил до 96,4. Процент инфицированности блох из нор в отдельных случаях составлял 42,8, но чаще варьировал в пределах 18,9 - 27,6.

Весной 1959 г., т.е. к моменту затухания активной эпизоотии, довольно часто отмечались находки единичных экземпляров зараженных блох на здоровых зверьках, или же наоборот, свободных от чумного микроба блох на больных животных.

В результате более тщательного изучения эпизоотии, с маркированием отдельных нор песчанок, было выявлено, что таких зараженных "точек" на энзоотической территории достаточно много. Они расположены в ленточных и очаговых поселениях краснохвостых песчанок и являются "микроочагами" в самом ограниченном смысле этого слов. Однако фиксированных "микроочагов", как показали эти и последующие наблюдения, нет. Как только на данной территории прекращается активная эпизоотия, отдельные "микроочаги", а иногда большая их часть постепенно освобождается от возбудителя чумы. В условиях Джейранчельской степи "стерилизация" чумной норы летом, при отсутствии в ней теплокровного обитателя, происходит в течение 25-40 дней.

Приток краснохвостой песчанки в "зараженную" нору может поддержать в ней инфекцию неопределенно долгое время. В оптимальных для песчанок местах их норы представляют долговременное сооружение, используемое многими поколениями животных. Об этом свидетельствует также обнаружение отдельных колоний зверьков с содержанием в них большого количества костей, шерсти и высохших трупов песчанок разных возрастов.

Естественно, что при значительном повышении численности грызунов, когда на больших площадях формируются сплошные поселения песчанок и имеется достаточное количество блох, эпизоотии, как правило, носят интенсивный и разлитой характер. В результате резко сокращается численность грызунов, почти до полного их вымирания на отдельных участках. Остаются лишь зараженные блохи, которые способны сохранить возбудитель чумы сравнительно долго лишь в прохладное время года, т.е. обеспечить перенос чумы через зиму.

В годы острого течения эпизоотии распространяются значительно шире и имеют тенденцию выхода за пределы зоны очаговости. Вынос возбудителя при этом легко осуществляется в места концентрации чувствительных грызунов.

За период наблюдения было зарегистрировано всего 5 циклов активизации Закавказского равнинно-предгорного очага: 1953-1959 гг., 1965-1970 гг., 1976 - 1978 гг., 1984 -1987 гг. и 2001 г. Обращает на себя внимание тот факт, что активизация эпизоотического процесса отмечалась не во всех мезоочагах одновременно. Если в 1953-1959 гг. эпизоотия была зарегистрирована на всех известных нам участках (Кобыстан, Апшерон, Джейранчельская степь, Гянджа-Казахская, Ширванская, Мильско-Карабахская равнины, Самур-Дивичинская низменность) то в последующие циклы отдельные мезоочаги себя не проявляли. В 1965-70 гг. эпизоотия не была отмечена на Апшеронском полуострове, хотя в следующий период (1976-1978 гг.) штаммы возбудителя чумы были изолированы из материала, добытого только на этой территории. Такая же картина отмечалась в очередном цикле (1984-1987 гг.), когда проявление эпизоотического процесса наблюдалось среди грызунов только в Джейранчельской степи.

Сказанное не распространяется на Мильско-Карабахский мезоочаг, который оздоровлен под влиянием интенсивной хозяйственной деятельности человека, и возникновение эпизоотий чумы на этой территории в будущем маловероятно.

В Приараксинском очаге эпизоотия зарегистрирована однократно (1967-1971 гг.), и течение ее совпало с закономерностями, характерными для равнинно-предгорного очага.

В результате многолетней работы в этих очагах было установлено, что никакой разницы между штаммами возбудителя, циркулирующими в названных выше очагах, по совокупности биологических, биохимических и других свойств фактически нет. Они относятся к песчаночьей расе возбудителя чумы и по официальной классификации являются представителями сусликовой разновидности. Но в то же время, им присуща широкая изменчивость биологических, биохимических и антигенных свойств. Иной раз изменчивость заходит так далеко, что в пределах одной норы краснохвостой песчанки встречаются представители всех трех известных разновидностей чумного микроба. Заметно также колебание вирулентности у выделенных штаммов; изолируются и совершенно авирулентные штаммы, хотя основу составляют высоковирулентные штаммы.

Выяснение вопроса совместимости в очагах высоковирулентных штаммов с высокочувствительными основными носителями составило основу планирования и ведения научных исследований на протяжении ряда лет.

Прежде всего, было установлено, что только слабовирулентные штаммы могут вызывать в организме чувствительных песчанок латентную инфекцию с тенденцией к генерализации инфекционного процесса в отдаленные сроки (до 470 дней).

Сопоставление всех этих данных позволило высказать гипотезу о большей пластичности самого возбудителя, т.е. максимальное снижение вирулентности циркулирующих в очаге штаммов в годы снижения активности их с сохранением способности восстановления исходных свойств.

Несмотря на острое течение инфекционного процесса, у песчанок наблюдается длительный период интенсивной прижизненной бактериемии (не предагональный), достаточной для заражения большого количества блох.

Среди блох, паразитов песчанок, достаточно видов со способностью к блокообразованию, которые обеспечивают эффективную передачу чумного микроба во все сезоны года. И самое главное, установлено, что краснохвостая и Виноградова песчанка, являются основными носителями возбудителя чумы, причем при отсутствии второстепенных носителей микроба.

Определенным этапом в изучении песчаночьих очагов чумы является период, когда на фоне депрессии численности названных видов носителей было произведено крупномасштабное картографирование их поселений. Уже завершённые и внедренные в практику результаты этой работы позволили уточнить географические границы собственно очаговых территорий, провести эпизоотологическое и отчасти эпидемиологическое районирование в их пределах.

Поскольку основные носители в двух песчаночьих очагах являются высокочувствительными к чуме, то серологический метод, направленный на выявление антител к фракции I, не оправдал себя в целях ведения широких эпизоотологических обследований. На наличие самой фракции I исследуется только пригодный для бактериологического обследования полевой материал.

Все сказанное обеспечило возможность дифференцированного подхода к планированию исследовательско-исследовательских работ, их рентабельности и целенаправленности.

**SUMMARY**

***The results and perspectives of investigations of the plague natural foci in Azerbaijan***  
**A.Talibzadeh, R.Akhmedov**

*In the communications authors presented results and discuss perspectives of investigations of the plague natural foci in Azerbaijan.*

Поступила 12.12.2007

## Вторичные инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц - потребителей инъекционных наркотиков

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

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

Важной отличительной особенностью инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является высокая частота развития у ВИЧ-инфицированных лиц вторичных инфекций, которые не только определяют клиническую картину заболевания, обусловленного ВИЧ-инфекцией, но и становятся одной из ведущих непосредственных причин смерти больных СПИД-ом [1].

Существенно, что у ВИЧ-инфицированных больных регулярно регистрируются вторичные инфекции, обусловленные условно-патогенными возбудителями, активизирующимися в условиях прогрессирующей иммунологической недостаточности. Это, так называемые, оппортунистические инфекции [5].

В то же время, у большинства ВИЧ-инфицированных лиц, наряду с оппортунистическими инфекциями, выявляются и другие инфекции, высокая частота регистрации которых обусловлена не иммунодепрессией, а общностью путей передачи их возбудителей и ВИЧ и, соответственно, общностью механизмов инфицирования этими возбудителями и ВИЧ. Именно поэтому "не оппортунистические" инфекции, не имея прямой связи с иммунной недостаточностью, выявляются у ВИЧ-инфицированных людей на самых ранних, "доклинических" стадиях развития ВИЧ-ин-

фекции [6].

Поскольку ВИЧ способен передаваться как половым, так и трансфузионным путем, таковыми должны быть признаны, с одной стороны - инфекции, передаваемые половым путем, и в первую очередь, сифилис (СИФ), а с другой стороны - инфекции, передаваемые трансфузионным путем, и в частности, инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС).

Ранее мы представляли данные, отражавшие частоту выявления вторичных "не оппортунистических" инфекций среди 1320 ВИЧ-инфицированных, жителей Азербайджанской Республики, взятых на медицинский учет до 31.12.2007 г. [2].

Учитывая, что среди этой группы ВИЧ-инфицированных было более 60% лиц, являвшихся потребителями инъекционных наркотиков (ПИН) и потому относившихся к весьма важной в эпидемиологическом отношении группе с высоким риском инфицирования возбудителями, передающимися трансфузионным путем [4], мы сравнили указанные выше показатели среди лиц, относящихся к ПИН (796 человек) и не относящихся к ПИН (524 человека).

В настоящем сообщении мы представляем цифровые показатели, позволяющие сравнить частоту

### Частота выявления вторичных инфекций, вызванных вирусами гепатита В (ВГВ), гепатита С (ВГС), возбудителем сифилиса (СИФ) и туберкулеза (ТБК) среди ВИЧ-инфицированных граждан Азербайджана, в том числе среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН)

Число возбудителей	Этиология вторичной инфекции	Выявлены среди ВИЧ-инфицированных (число лиц), %		
		ПИН (n=796)	Прочих (n=524)	Всего (n=1320)
один	только ВГВ	4 (0,5%)	13 (2,5%)	17 (1,3%)
	только ВГС	355 (44,6%)	131 (25,0%)	486 (36,8%)
	только СИФ	7 (0,9%)	10 (1,9%)	17 (1,3%)
	только ТБК	26 (3,3%)	31 (5,9%)	57 (4,3%)
два	ВГВ+ВГС	53 (6,7%)	31 (5,9%)	84 (6,4%)
	ВГВ+СИФ	2 (0,3%)	3 (0,6%)	5 (0,4%)
	ВГВ+ТБК	1 (0,1%)	2 (0,4%)	3 (0,2%)
	ВГС+СИФ	43 (5,4%)	11 (2,1%)	54 (4,0%)
	ВГС+ТБК	76 (9,5%)	21 (4,0%)	97 (7,3%)
	СИФ+ТБК	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)
несколько	ВГВ+ВГС+СИФ	8 (1,0%)	1 (0,2%)	9 (0,7%)
	ВГВ+ВГС+ТБК	10 (1,3%)	4 (0,8%)	14 (1,1%)
	ВГС+СИФ+ТБК	14 (1,8%)	4 (0,8%)	18 (1,4%)
	ВГВ+ВГС+СИФ+ТБК	3 (0,4%)	-	3 (0,2%)
Всего	-	603 (76,3%)	263 (49,6%)	866 (65,6%)

выявления этих же инфекций и туберкулеза (ТБК) среди ВИЧ-инфицированных жителей Азербайджана, относящихся и не относящихся к группе потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Эти цифровые показатели представлены в таблице.

Как видно из таблицы, среди потребителей наркотиков суммарная частота выявления вторичных инфекций, равная  $76,3 \pm 1,5\%$ , в 1,5 раз превышала таковую у ВИЧ-инфицированных людей, не вовлеченных в практику наркомании, у которых этот же показатель составлял  $49,6 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,0001$ ).

Средняя частота выявления моноинфекций у ПИН составила  $49,2 \pm 1,8\%$ , в то время, как у остальных ВИЧ-инфицированных они выявились в  $35,3 \pm 2,1\%$  случаев ( $p < 0,01$ ). Средняя частота выявления инфекций, вызванных двумя возбудителями у ПИН составила  $22,1 \pm 1,5\%$ , а у остальных лиц -  $13,2 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,01$ ). Средняя частота выявления инфекций, вызванных тремя возбудителями, среди ПИН оказалась равной  $4,4 \pm 0,7\%$ , в то время, как такие инфекции среди остальных ВИЧ-инфицированных выявились лишь в  $1,1 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,05$ ). И, наконец, у лиц, относившихся к ПИН, в  $0,4\%$  случаев были выявлены инфекции, вызванные одновременно четырьмя возбудителями, тогда как, среди остальных ВИЧ-инфицированных такие случаи выявлены не были.

Очевидно, что среди проживавших в Азербайджане ВИЧ-инфицированных людей, являвшихся ПИН, наиболее распространенными оказались инфекции, вызванные вирусами трансфузионных гепатитов, и в первую очередь, ВГС. В общей сложности антитела к ВГС были выявлены в 565 случаях, т.е. у  $71,0 \pm 1,6\%$  ВИЧ-инфицированных лиц, относящихся к группе ПИН. Аналогичный показатель среди ВИЧ-инфицированных, не относящихся к группе ПИН, оказался равным лишь  $38,2 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,0001$ ).

В то же время, следует отметить, что среди ПИН частота выявления ТБК также превосходила таковую у прочих ВИЧ-инфицированных - средняя частота выявления ТБК у ПИН составляла  $16,8 \pm 1,3\%$ , а у прочих

- лишь  $11,5 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что высокая частота выявления инфекции, вызванной ВГС и ТБК, ранее определенная в общей группе ВИЧ-инфицированных лиц [2, 3], была выявлена и среди ВИЧ-инфицированных лиц, вовлеченных в практику парентеральной наркомании. Однако, среди последних показатели широты распространения этой инфекции и ТБК оказались заметно выше, чем среди ВИЧ-инфицированных лиц, не относящихся к группе наркоманов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кадырова А.А. ВИЧ-инфекция: проблемы профилактики и лечения. - Инфекция и иммунитет (Баку), 2008, N.1, с.18-24;
2. Кадырова А.А., Юзбашев Ф.П., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Вторичные инфекции у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.23-26;
3. Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К., Серологические маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных жителей Азербайджана. - В кн.: Вирусные гепатиты - эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат-лы 7-й российск. научно-практ. конференции. М., 2007, с.35-36;
4. 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;
5. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Современные представления о клинической патофизиологии ВИЧ-инфекции. - Биомедицина, 2007, N.4, с.9-16;
6. Clinical aspects of HIV-infection. Eds.J.Barlet, J.Gallant. Baltimore: J.Hopkins Medicine Publ., 2006, 459 p.

#### SUMMARY

##### **Secondary infections among HIV-infected injectious narcotic drug users**

**A.Kadiyova, A.Dadasheva, M.Mamedov**

*The paper contains data reflected peculiarity of secondary non-opportunistic infections (viral B and C viral hepatitis and syphilis) and tuberculosis among HIV-infected persons living in Azerbaijan and involved in injectious narcotic drugs usage.*

Поступила 13.12.2007

## Клиническая активность ревматоидного артрита и репликативные герпетические инфекции

С.А.Курбанова, Э.Ш.Абасов, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г. Баку

Ранее нами были представлены результаты серологического обследования группы больных ревматоидным артритом (РА) и группы здоровых лиц (доноров крови) с целью определения широты распространения среди них инфекций, вызванных вирусами простого герпеса (HSV), цитомегалии (CMV) и Эпштейна-Барр (EBV). Оказалось, что частота выявления серологических маркеров инфицирования герпесвирусами - HSV, CMV и EBV (т.е. антител к этим вирусам) у больных РА была выше аналогичных показателей у обследованных нами здоровых лиц [1, 2, 4].

Но поскольку эти результаты не отражали широты распространения среди обследованных групп соответствующих инфекций, протекавших в репликативной форме, все положительные сыворотки были нами повторно исследованы для выявления наличия в них соответствующих антител, относящихся к иммуноглобулину класса М (IgM) - считающихся серологическим маркером активно текущих (репликативных) вирусных инфекций.

Анализ полученных при этом результатов показал, что среди больных РА частота обнаружения указанных серологических маркеров репликации HSV, CMV и EBV оказалась выше аналогичных показателей у здоровых лиц. Так, у больных РА частота выявления этих маркеров была выше, чем у здоровых лиц: в отношении CMV - в 4,6 раз, в отношении HSV 1-го типа - в 11,3 раза, а в отношении EBV - в 12 раз [5].

Данный факт мы восприняли как косвенное указание на то, что репликативные инфекции, вызванные HSV 1-го типа и EBV, обладая способностью индуцировать развитие иммунопатологических процессов, могли инициировать иммуноопосредованное повреж-

дение соединительной ткани суставов и, таким образом, могли иметь прямое отношение к этиопатогенезу РА [3].

Располагая этими данными, мы поставили вопрос о том, могут ли протекающие в репликативной форме CMV-, HSV- и EBV-инфекции у больных РА влиять на клиническую активность патологического процесса, лежащего в основе РА.

С этой целью мы сопоставили частоту выявления указанных выше антител к этим вирусам у больных РА с разной степенью клинической активности РА. Результаты этого сопоставления представлены в таблице.

Как видно из этой таблицы, четкая взаимосвязь активности РА и наличия у пациентов тех или иных противовирусных антител не выявилась. В то же время, обнаружались две особенности, на которые мы обратили внимание.

Во-первых, у больных РА с III степенью активности РА частота одновременного выявления IgM-anti-HSV и IgM-anti-EBV, составившая  $43,8 \pm 4,4\%$ , более, чем в 5 раз превышала аналогичный показатель у больных РА с I степенью активности, составлявший  $8,3 \pm 8,0\%$  ( $p < 0,01$ ;  $t = 3,9$ ). Более того, частота одновременного выявления этих антител у больных РА с III степенью активности более, чем в 9 раз превосходила аналогичный показатель у больных РА с II степенью активности, составивший  $4,8 \pm 1,9\%$  ( $p < 0,001$ ;  $t = 8,1$ ).

Во-вторых, у больных РА с I степенью активности ни в одном из случаев не были одновременно выявлены относящиеся к IgM anti-HSV, anti-CMV и anti-EBV, в то время как, такие находки имели место, по крайней мере, у части больных РА со II и III степенями

**Таблица. Частота выявления маркеров репликации HSV, CMV и EBV у больных ревматоидным артритом с разной степенью активности**

Выявленные маркеры инфекций	Число больных	Степень активности РА		
		I (n=12)	II (n=126)	III (n=64)
Только HSV	80	4 (33,3%)	58 (46,0%)	18 (28,1%)
Только EBV	23	1 (8,3%)	10 (7,9%)	12 (18,8%)
Только CMV	3	1 (8,3%)	2 (1,6%)	-
HSV и EBV	35	1 (8,3%)	6 (4,8%)	28 (43,8%)
HSV и CMV	8	-	6 (4,8%)	2 (3,1%)
CMV и EBV	2	-	1 (0,8%)	1 (1,6%)
HSV, CMV и EBV	1	-	-	1 (1,6%)
Не выявлены	50	5 (41,7%)	43 (34,1%)	2 (3,1%)



активности.

Очевидно, что приведенные выше данные не дают определенного ответа на вопрос, может ли обнаружение у больных РА противовирусных антител, отражающих наличие у них репродуктивных инфекций, вызванных соответствующими вирусами фактором, позволяющим рассчитывать риск течения РА в клинически более активной форме.

Заметим, что процентное соотношение РА I, II и III степеней активности у 152 больных РА, у которых были выявлены маркеры репликации указанных герпетических вирусов, составило 4,6% : 54,6% : 40,8% и не имело существенного отличия от аналогичного соотношения, определенного у 50 больных РА, не имевших указанных маркеров, составлявшего 10,0% : 86,0% : 4,0%. Это косвенно указывало на то, что наличие репликативных герпетических инфекций не было единственным фактором, влиявшим на клиническую активность РА.

Вместе с тем, представленные выше данные позволяют предположить, что вопрос о роли репликативных герпетических инфекций, как возможных факторов, предопределяющих клиническую активность РА, не может считаться исчерпанным и нуждается в дальнейшем исследовании на более крупной по объему выборке больных РА с различными степенями активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аббасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу простого герпеса у больных ревматоидным артритом. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.74-76;
2. Аббасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу цитомегалии у больных ревматоидным артритом. - Здоровье, 2008, N.3, с.70-74;
3. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание? - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.52-54;
4. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Антитела к вирусу Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.128-130;
5. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Серологические маркеры некоторых репликативных вирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.156-159.

## SUMMARY

### *Clinical activity of rheumatoid arthritis and replicative herpetic infections*

*S.Kurbanova, E.Abasov, M.Mamedov*

*The author has compared degree of clinical activity of rheumatoid arthritis and results of serologic examination of rheumatoid arthritis patients done for detecting of IgM-antibodies to herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antigens. Judging by results obtained the existing of these antibodies did not substantively influence to clinical course of rheumatoid arthritis.*

Поступила 21.12.2007

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 125-ЛЕТИЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕОРИИ ИММУНИТЕТА

### *Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет*

Создатель клеточной теории иммунитета - Элиз (Илья Ильич) Мечников, наблюдая за скоплением блуждающих клеток вокруг шипа розы, вонзенного в прозрачное тело личинки морской звезды, еще в 1883 г. пришел к мысли о защитной роли этих клеток. Вскоре эта мысль была развита им в теорию "фагоцитоза", которая центральное место в обеспечении способности организма противостоять возбудителям инфекционных заболеваний (т.е. в иммунитете) отводила фагоцитам - лейкоцитам, поглощающим и уничтожающим проникшие в организм посторонние патогенные агенты.

И хотя процесс поглощения бактерий лейкоцитами был известен М.Хаему (1870), К.Клебсу (1872) и даже Р.Коху (1876), только Мечников усмотрел в нем защитное значение для организма. Он детально исследовал процесс фагоцитоза, описал его стадии и выделил и оценил роль двух типов клеток, принимающих участие в фагоцитозе, назвав их "макрофагами" и "микрофагами".

Как известно, первый из этих терминов прочно закрепился в научной терминологии и сегодня продолжает широко применяться. Однако термин "микрофаги" сегодня имеет лишь историческое значение - после того, как Пауль Эрлих в начале 90-х гг. 19 в. разработал метод дифференциального окрашивания лимфоидных клеток крови основными, кислыми и нейтральными красителями и выделил три типа гранулосодержащих лейкоцитов (именно он предложил термины "базофилы", "эозинофилы" и "нейтрофилы"), выяснилось, что микрофаги Мечникова идентичны полиморфонуклеарным лейкоцитам, окрашивающимся нейтральными красителями и потому названным "нейтрофилами".

Формирование теории фагоцитоза пришлось на конец 80-х гг. 19 в., т.е. на период открытия сначала бактерицидных свойств плазмы крови, а затем алексина (комплемента). Далее последовали впечатляющие успехи в области серодиагностики инфекционных заболеваний и особенно серотерапии дифтерии и других инфекций. Все это не согласовалось с концепцией о ведущей роли клеток в обеспечении иммунитета и ставило под сомнение теорию фагоцитоза, но зато хорошо укладывалось в концепцию Э.Беринга и Р.Коха, а позднее и П.Эрлиха, согласно которой основ-

ную роль в обеспечении иммунитета играют лишь гуморальные факторы крови. Эти воззрения в итоге вылились в концепцию, известную как гуморальная теория иммунитета.

На протяжении десятилетия на рубеже XIX и XX вв. был получен ряд доказательств обоснованности как гуморальной, так и клеточной теорий. Сам П.Эрлих еще в 1897 г впервые высказал мысль о возможности выработки антител лейкоцитами, а в 1906 г выдвинул гипотезу о том, что лимфоциты играют важную роль в иммунитете вообще и в защите организма от злокачественных опухолей, в частности.

Наконец, сто лет назад, в 1908 г П.Эрлих и И.И.Мечников были удостоены Нобелевской премии за исследования в области изучения иммунитета, и этот год считается датой рождения иммунологии, как науки, сформировавшейся как итог интеграции гуморальной и клеточной теорий иммунитета. Действительно, в современной иммунологии эти теории, обогащенные новыми фактами и научными доктринами, слиты в единое учение о морфофизиологии иммунной системы и ее значении в обеспечении гомеостаза на разных этапах онтогенеза высших многоклеточных организмов, продолжающее развиваться в соответствии с общей идеологией и на общей доказательной базе.

Вместе с тем, не следует забывать, что в момент присуждения упомянутой Нобелевской премии эти теории существовали сами по себе - на их взаимосвязь указывала лишь общность цели, приписываемой как гуморальному, так и клеточному иммунитету - защита организма от инфекций. К 1908 г единственным фактом, прямо подтверждающим взаимосвязь этих двух теорий, было существование антител, усиливающих фагоцитоз - опсоинов, открытых в 1904 г.

Формирование же общей теоретической базы для их органического слияния в одну общую науку потребовало нескольких десятилетий - если гуморальная теория интенсивно развивалась и после 1908 г, то клеточная теория в этом отношении оказалась менее "удачливой" - на протяжении еще 40 лет она оставалась на втором плане, будучи заслоненной прикладными достижениями сторонников гуморального направления - созданием вакцин против многих заболеваний и все более совершенных методов серологической диагностики.

В этом нетрудно убедиться, посмотрев на структуру монографий по иммунологии, изданных даже в конце 40-х гг прошлого века. Так, в изданном в 1946 г весьма популярном в англоязычных странах учебнике У.Бойда "Основы иммунологии" раздел о клеточном иммунитете вообще отсутствовал, а в книге Л.А.Зильбера "Основы иммунитета", изданном в 1948 г, рассмотрение клеточных факторов (в главе о воспалении) уместилось на 5 страницах. И лишь в 1948 г было получено первое прямое указание на тесную взаимосвязь клеточных и гуморальных факторов иммунитета - А.Фагреус установила, что антитела образуются плазматическими клетками, предшественниками которых являются лимфоциты (окончательно этот факт был доказан американским иммунологом Альбертом Кунсом в 1956 г с помощью метода флуоресцирующих антител).

Учитывая, что основные этапы эволюции гуморальной теории иммунитета уже нашли отражение в нашем небольшом очерке по истории иммунохимии (Биомедицина, 2007, N.3), здесь мы ограничимся краткой характеристикой основных этапов и событий, отражающих развитие клеточной теории иммунитета за последние 60 лет.

Итак, несмотря на признание значения клеточных факторов иммунитета, выразившееся в присуждении И.И.Мечникову Нобелевской премии, последующее развитие науки об иммунитете (термин "иммунология" вошел в научный обиход лишь спустя два десятилетия) на протяжении 40 лет шло по пути изучения, главным образом, гуморальных факторов иммунитета. Меньший интерес к клеточным факторам защиты от инфекций, по всей вероятности, был обусловлен несколькими причинами.

Во-первых, за это время наука достигла больших успехов в области не только разработки надежных методов специфической (серологической) диагностики, но создания средств специфической иммунопрофилактики (вакцинопрофилактики и серопрфилактики) многих инфекционных заболеваний. Клеточные факторы, и в частности, фагоцитоз, изначально считался неспецифической реакцией, а методы его стимуляции оставались неизвестными. Поэтому перспективы воздействия на клеточные факторы - как способ существенного повышения резистентности организма к инфекциям - оценивались как сомнительные.

Во-вторых, развитие подходов к изучению функций отдельных клеток крови ограничивалось, с одной стороны, отсутствием методов культивирования этих клеток *in vitro*, а с другой стороны, невысоким уровнем способов оценки проявлений различных сторон жизнедеятельности этих клеток.

И, в-третьих, до начала 40-х гг. XX в перед клинической практикой не возникали конкретные задачи, связанные с оценкой роли клеточных факторов в формировании иммуно-защитных функций организма в отношении инфекционных агентов.

В силу этого, значение клеточных факторов иммунитета долгое время оставалось вне круга ин-

тересов ученых. Так, например даже в 1922 г. выдающийся немецкий патолог Л.Ашофф, объединяя все клетки организма, "очищающие" кровь от грубодисперсных чужеродных объектов и бактерий, в единую "ретикуло-эндотелиальную" систему, отнес к ней клетки Купфера, макрофаги внутренних органов, ретикулярные клетки лимфоидной ткани, гистиоциты соединительной ткани и даже эндотелиоциты капилляров. Однако, блуждающие макрофаги, моноциты, нейтрофилы и лимфоциты крови остались вне этой системы.

Косвенным, но решающим толчком к дальнейшему развитию клеточной теории иммунитета послужило возрождение в начале 40-х гг. XX в. интереса к пересадке тканей и органов, угасшего после работ американского хирурга Алексиса Карреля, выполненных более, чем за четверть века до этого.

На большом числе наблюдений Каррель доказал, что даже технически безукоризненно выполненные операции по пересадке органов от одного животному другому неизменно завершались неудачей из-за отторжения трансплантатов, хотя методически идентичные операции по реимплантации (аутопересадке) органов и даже конечностей, но выполненные на одном и том же животном оказывались успешными. Это привело ученого к выводу о том, что развитию методологии пересадки органов препятствует лишь некий барьер индивидуальной непереносимости организмом чужеродных тканей, приводящий к их отторжению, хотя природа этого барьера ему, как и другим исследователям, оставалась неизвестной.

Американский хирург Эмиль Холмен, в 1923-1926 гг занимавшийся пересадкой кожи, проанализировав причины своих неудач, эмпирически пришел к выводу о том, что причиной развития реакции отторжения трансплантатов является наличие в них белков, которые воспринимаются организмом реципиента как чужие антигены и вырабатывает против них антитела, что и приводит к отторжению трансплантатов. Вместе с тем, он установил, что тканевая совместимость (гистосовместимость) не связана с групповой принадлежностью крови, т.е. с антигенами эритроцитов - пересадка кожи от донора реципиенту с той же группой крови не предотвращала реакции отторжения (позднее выяснилось, что она не связана и с другими антигенами эритроцитов - MN-антигенами, открытыми в 1927 г Карлом Ландштейнером и Филиппом Левиным и резус-антигеном, позже также найденным Ландштейнером и Александром Винером).

В 1926 г. голландская исследовательница Роза Рейн, предположив, что в реакции отторжения трансплантатов могут играть роль гетерологические лейкоциты (наличие у них антигенных свойств было показано И.И.Мечниковым еще в начале 20 в), наладила оригинальную методику выделения однородной популяции лейкоцитов, но не смогла осуществить детальное иммунологическое изучение их антигенов - ее методика нашла применение лишь через двадцать лет.

Только в 1943-1944 гг. группа исследователей из

Оксфорда во главе с Питером Медавара при участии хирурга Томаса Джипсона установила, что реакция отторжения пересаженных тканей является проявлением активно приобретенного иммунитета. Этот факт стал отправным в развитии нового направления иммунологии - трансплантационной иммунологии.

Еще одним моментом, пробудившим интерес к клеточным факторам иммунной системы, стало то, что несмотря на многочисленные попытки, выявить существенные биохимические отличия тканей злокачественных опухолей от здоровых тканей так и не удалось. Это поставило на повестку задачу - выявить между ними возможные иммунологические отличия.

И, наконец, в конце 1945 г. японские и американские врачи, наблюдая за развитием лучевой болезни у тысяч жителей городов Хиросимы и Нагасаки, выживших после атомной бомбардировки, установили, что ионизирующее излучение вызывает депрессию иммунитета, проявляющуюся не только в резком возрастании частоты вторичных инфекционных заболеваний, но и в значительном уменьшении в крови лейкоцитов и, главным образом, лимфоцитов. Последнее указывало на существование прямой связи иммунитета и белых клеток крови. Кроме того, в этих наблюдениях было отмечено, что отторжение пересаженной кожи облученным больным с термическими ожогами происходило значительно позднее, нежели у необлученных реципиентов новой кожи.

Итак, к концу 40-х гг XX в накопились факты, косвенно указывающие на то, что функционирование иммунной системы, с одной стороны, скорее всего, связано с лейкоцитами, а с другой стороны, обеспечивает не только защиту от инфекционных болезней, но и отвечает за ряд других особенностей организма. Это привело к появлению в середине 50-х гг XX в литературе словосочетания "неинфекционная иммунология", обозначавшего совокупность "новых" разделов иммунологии, занятых исследованием вопросов, не связанных с инфекционными процессами. Впоследствии развитие этих разделов дало начало таким направлениям иммунологии, как трансплантационная иммунология, радиационная иммунология, иммунология репродукции и др. Но все они оставались тесно связанными между собой единой идеологией и методологией частями одной и той же, но существенно расширившей свои границы, науки - иммунологии. Поэтому к началу 70-х гг XX в термин "неинфекционная иммунология" утратил свое смысловое значение, сохранив ныне лишь исторический интерес.

Многие ученые считают, что формирование "новой" иммунологии началось не столько с установления роли плазмочитов в образовании антител, сколько с открытия Джорджем Снеллом, сделанного им в США 1948 г в опытах по перевивке опухолей на линейных мышцах. Такие мыши были впервые выведены еще в 1909 г. в США и представляют собой своеобразные аналоги однояйцевых близнецов. Будучи полностью гомозиготными, мыши одной линии идентичны как по фенотипу, так и по генотипу (это дает осно-

вание называть их "изогенными" или "сингенными"). Важнейшая особенность линейных мышей - возможность успешной пересадки тканей от одних особей этих линий другим (например, кожного лоскута). Отметим, что изучение этого феномена легло в основу современного представления о неразрывной связи иммунологических и генетических свойств каждого организма.

Снелл впервые показал прямую связь антигенов тканей мышей с функционированием определенных генов, которые ученый назвал "генами гистосовместимости". Показав существование группы сцепленных генов, расположенных в 9-й хромосоме и играющих решающую роль в детерминации тканевой совместимости, он назвал их "главным комплексом гистосовместимости" и обозначил символом H-2. Выяснилось, что условием успеха при пересадке тканей является структурно-функциональная идентичность генов этого комплекса у донора и реципиента. Иначе говоря, удалось установить, что при пересадке приживаются только гистогенетически тождественные трансплантаты. Позже это условие К.Хеллстром назвал "сингенным предпочтением".

Именно вслед за этими событиями последовал целый ряд важных открытий, обогативших науку. Этому способствовало расширяющееся привлечение в иммунологические исследования новых методических подходов к изучению функций клеток, заимствованных из биохимии, биофизики, вирусологии и молекулярной генетики.

В 1949 г. австралийцы Френк Бернет и Френк Феннер разработали новую теоретическую концепцию, допускавшую возможность развития иммунологической неонатальной толерантности - феномена, который уже в 1953 г был воспроизведен П.Медавара и, независимо от него, чешским биологом М.Гашеком (его впервые еще 1945 г наблюдал американский профессор ветеринарии Рей Оуэн). За работы по изучению реакции отторжения трансплантатов и иммунологической толерантности Ф.Бернет и П.Медавара в 1960 г получили Нобелевскую премию.

В 1954 г в Бостоне Джозеф Мюррей впервые в мире произвел успешную родственную пересадку почки от однояйцевого близнеца (за это в 1990 г. он получил Нобелевскую премию). В 1958 г. в Париже Жорж Мате осуществил успешную пересадку костного мозга пациентам, подвергшимся облучению при аварии на атомном реакторе.

В 1957 г. в Англии Алик Айзекс и Джейн Линдeman установили, что лейкоциты вырабатывают не только антитела, но и интерферон - важнейший гуморальный фактор неспецифической противовирусной и противоопухолевой резистентности.

В том же 1957 г. Жан Доссе в Париже и независимо от него Р.Пэйн в Стенфорде и Дж.Ван Род в Лейдене, исследуя антигены лейкоцитов человека, установили что гены, детерминирующие синтез этих антигенов, идентичны генам, отвечающим за детерминацию гистосовместимости. Ж.Доссе назвал эту систему

символом HLA (от Human Leukocytes Antigens) и показал ее аналогию упомянутой выше системы H-2 у мышей.

Позднее генетическая детерминация иммунного ответа получила еще одно доказательство - в 1963 г. Бари Бенацерафф открыл гены, предопределяющие развитие иммунного ответа в виде продукции антител и обозначили их символом Ir (от Immune Response). Он показал, что генерация широкого спектра антител осуществляется путем реорганизации сегментов структурных генов, отвечающих за синтез антител и последующих соматических мутаций в реорганизованных генах. В 1980 г за работы по генетической детерминации иммунологических свойств тканей и вклад в развитие иммуногенетики Ж.Доссе, Д.Снелл и Б.Бенацерафф были удостоены Нобелевской премии.

В 1957 г. датский исследователь Мортен Симонсен описал феномен, названный им "реакция - трансплантант против хозяина" (РТПХ) - развитие различного по проявлениям токсического действия трансплантанта на организм реципиента. Позднее сотрудники Ф.Бернета - Руперт Биллингхем и Лесли Брент детально изучили РТПХ, описали несколько ее вариантов (вастинг-синдром, болезнь "рант" и др.) и установили, что развитие РТПХ - прямой результат воздействия на организм иммуноцитов пересаженной ткани.

В 1958 г. оксфордский исследователь Джемс Гоуэнс в экспериментах показал, что удаление (путем дренирования грудного протока) лимфоцитов из организма крыс приводит к торможению образования антител на вводимые антигены, а возвращение лимфоцитов в организм восстанавливает его способность к образованию антител. Это позволило сделать вывод о том, что именно лимфоцит, обеспечивая распознавание антигенов, выполняет важную роль в развитии иммунного ответа.

Важная роль лимфоцитов вскоре была доказана и в других исследованиях. Оказалось, что отторжению трансплантантов всегда непосредственно предшествует скопление вокруг них лимфоцитов. Тем не менее, оставался вопрос о непосредственных причинах отторжения. Казалось, что оно могло быть связано с антителами, поскольку еще в наблюдениях Холмена было показано, что при трансплантации происходит иммунизация организма антигенами пересаженной ткани и поэтому повторно пересаженная кожа отторгается вдвое быстрее первичного трансплантанта.

Однако, в опытах на животных выяснилось, что введение реципиентам первичных трансплантантов сывороток животных, которым ранее пересаживались эти трансплантанты, не ускоряло отторжения, в то время, как введение им же суспензии лимфоцитов обеспечивало развитие отторжения в сроки, характерные для повторной трансплантации. Это указывало на то, что реакция отторжения связана именно с лимфоцитами, а не с антителами. Более того, была показана возможность переноса способности к ускоренному отторжению трансплантантов кожи путем введения в организм суспензии лимфоцитов, полученных у ранее

сенсibilизированных к трансплантанту животных.

В свете последнего новое "прочтение" получили наблюдения К.Ландштейнера и М.Чейз, которые еще в 1942 г. сумели осуществить пассивный перенос гиперчувствительности замедленного типа путем введения живых лимфоцитов от одной морской свинки другой, а в 1945 г. воспроизвести этот же феномен у человека, вводя интактному человеку лимфоциты от сенсibilизированного индивида.

В то же время, эти данные указывали на то, что лимфоциты, сами по себе, должны обладать способностью оказывать губительное (цитотоксическое) действие на аллогенные клетки. Вскоре наличие у них такой способности было доказано - в 1960 г Гоуэнс, а вслед за ним Мун и Розенау в США воспроизвели *in vitro* феномен цитотоксичности лимфоцитов в отношении других клеток. Это указывало на то, что помимо фагоцитоза существует еще один, обусловленный только клеточными факторами, механизм защиты от чужеродных клеток.

Итак, к началу 60-х гг XX в. было окончательно установлено, что лимфоциты играют центральную роль в развитии иммунного ответа как на этапе распознавания антигенов, так и при развитии эффекторных реакций. С одной стороны, они обладают способностью вырабатывать антитела, а с другой стороны, лимфоциты могут без участия антител оказывать токсическое действие на чужеродные клетки. И, наконец, лимфоциты сохраняют "память" об антигене и могут "переносить" ее из одного организма в другой.

Приняв во внимание мнение ученых о важности открытия центральной роли лимфоцитов в функционировании иммунной системы, королева Англии пожаловала Гоуэнсу титул "сэр".

Следующим важным событием стало открытие центрального органа иммунной системы - тимуса. В 1961 г. ведущая роль тимуса в формировании приобретенного иммунитета была доказана работавшим в Лондоне австралийским исследователем Джеком Миллером и американским педиатром Робертом Гудом.

60-е гг XX в. ознаменовались созданием первых методов оценки функциональной активности иммуноцитов. В 1963 г Н.Ерне и А.Нордин разработали метод выявления *in vitro* антителообразующих клеток. В 1964 г канадка Барбара Брайн описала феномен бластной трансформации лимфоцитов (как выяснилось, этот феномен еще в начале XX в. наблюдал А.А.Максимов), а вскоре была разработана реакция бласттрансформации лимфоцитов в ответ на митогены и антигены. В 1968 г Б.Парк разработал метод оценки фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, основанный на внутриклеточном восстановлении красителя нитросинего тетразолия. В том же году были разработаны цитотоксические тесты, позволившие количественно оценивать эффекторную (цитотоксическую) функцию иммуноцитов. В тот же период была разработана методика выделения отдельных популяций иммуноцитов путем центрифугирования.

гирования крови в градиентных по плотности растворах, а также ряд других методик.

В 1969 г. Айвен Ройт предложил деление лимфоцитов на Т- и В-клетки, выполняющие различные иммунологические функции. Позднее были определены популяции Т-хелперных и Т-супрессорных лимфоцитов, отличающиеся как по функциям, так и по наличию на них идиотипических рецепторов к разным классам антител (существование двух функциональных типов Т-хелперов - Th1 и Th2, отличающихся по спектру образуемых ими цитокинов, было показано лишь спустя 25 лет).

В 1972 г. Майкл Джондэл разработал простой метод подсчета Т- и В-лимфоцитов, основанный на их связывании с эритроцитами барана в форме розеток. Появление моноклональных антител позволило более детально оценивать клетки иммунной системы (иммунофенотип), определяя наличие на их поверхности особых мембранно-антигенных рецепторов - "кластеров дифференцировки" - CD. Уже к 1980 г. были описаны CD4 и CD8 - важнейшие дифференцировочные кластеры Т-хелперных и Т-супрессорных лимфоцитов. В 1976 г. Ричард Херберман в США описал разновидность обладавших цитотоксической активностью крупных лимфоцитов, отличающихся от Т- и В-лимфоцитов, и назвал их естественными киллерными клетками (ЕКК).

К этому времени были сделаны важные открытия и в области регуляции функций клеток иммунной системы. Так, в 1967 г. Р.В.Петров и Л.С.Сеславина впервые обнаружили, что взаимодействие лимфоцитов с кроветворными стволовыми клетками приводит к инактивации чужеродных стволовых клеток и изменению направления дифференцировки генетически тождественных клеток. В 1969 г. Р.В.Петров, А.Ройт и М.Баренбаум предложили схему клеточной кооперации инициирования иммунного ответа. В начале 70-х гг. Н.Ерне сформулировал концепцию о сетевой регуляции иммунного гомеостаза (idiotipic network). Уже в 1977 г. эксперты ВОЗ разработали схему иммунопоза клеток человека, общие принципы которой сохраняют значение до сих пор.

Важным этапом развития клеточной теории иммунитета стало открытие механизмов кооперации клеток иммунной системы и регуляции их функций. Оказалось, что в их основе лежит способность иммуноцитов вырабатывать и распознавать особые пептиды, выполняющие функции иммуномедиаторов, иницирующих то или иное изменение функционального состояния клеток. Первоначально эти вещества называли "монокинами" и "лимфокинами", в зависимости от вырабатывающих их клеток. В 1974 г. для их обозначения Стенли Кохен предложил термин "цитокины", а в 1978 г. на одном из симпозиумов по иммунологии был принят термин "интерлейкины".

Дальнейшее изучение цитокиновой регуляции иммунной системы уже в начале 90-х гг. прошлого века позволило установить, что в ее основе лежат паракринные и аутокринные механизмы. В этот же

период было установлено, что в процессе формирования функционально активных иммуноцитов важную роль играет апоптоз.

Ниже мы кратко охарактеризуем те открытия, которые наиболее ярко высветили плодотворность развития клеточной теории иммунитета и его значение для формирования доктрин современной иммунологии. Эти открытия были сделаны в области исследования иммунологии опухолевого роста, в изучении иммунодефицитов и в области создания современных иммуноотропных лекарственных препаратов.

В конце 40-х гг. XX в. было доказано существование иммунологических различий между нормальными тканями и опухолями того же гистогенеза первоначально у животных, а позже и у человека. Позднее были идентифицированы отсутствующие в нормальных клетках антигены опухолевых клеток, на появление которых организм отвечал продукцией соответствующих антител. Эти антигены, оказавшиеся, по сути, измененными трансплантационными антигенами, называли "опухолевыми", а развитие против них гуморальных и, главное, клеточных (цитотоксических) иммунологических реакций стали обозначать термином "противоопухолевый иммунитет".

В 1960 г. Ф.Бернет заложил основы концепции об "иммунологическом надзоре", согласно которой в основе противоопухолевой защиты организма лежит функционирование иммунной системы, обеспечивающей надзор за генетической гомогенностью клеточных популяций организма и элиминацию чужеродных клеток, появляющихся в организме или попадающих в него извне.

Согласно Ф.Бернету опухолевые клетки "отторгаются" организмом как чужеродные, подобно гетеротрансплантатам, а иммунный ответ против опухоли выражается в форме образования антител, направленных против опухолевых антигенов, и потому должен рассматриваться как приобретенный или "специфический". Однако постепенно накапливались факты, не укладывающиеся в рамки этой концепции.

В 1962 г. Лесли Олд описал "феномен проскальзывания" (sneaking through), заключающийся в том, что иногда опухоль "приживается" лучше при введении животным меньшего числа опухолевых клеток, чем при введении большего числа этих же клеток тому же виду животных. В 1969 г. Н.Калисс описал феномен парадоксального усиления опухолевого роста (tumor growth enhancing) при введении животным сыворотки, содержащей антитела к опухолевым антигенам. В силу неясности природы этого явления, автор назвал его феноменом XYZ. Через год супруги Ингрид и Карл Хеллстрем связали этот феномен со способностью антител, названных ими "блокирующими", связываться и "покрывать" снаружи опухолевые клетки, делая их недоступными для распознавания их соответствующими эффекторными иммуноцитами.

В 1971 г. Джордж Прен доказал, что повторная перевивка животным одной и той же опухоли может не только тормозить опухолевый рост, но, в некоторых

случаях, оказывать на опухоль выраженное стимулирующее воздействие.

Необходимо отметить, что еще в 1967 г. Джордж Клейн в Стокгольме высказал предположение о том, что в обеспечении противоопухолевой защиты организма, помимо специфического противоопухолевого иммунитета, важную роль играют и какие-то иные механизмы, посредством которых осуществляется неспецифическое (не связанное с наличием в клетках опухолевых антигенов) в иммунологическом отношении распознавание и уничтожение опухолевых клеток.

В 1975 г. Р.Херберман в США описал феномен "естественной (спонтанной) цитотоксичности" в отношении опухолевых клеток, реализуемой без участия опухолевых антигенов и проявляемой в сроки, не свойственные для антиген-зависимых иммунологических реакций. Изучение природы именно этого феномена привело его к идентификации ЕКК, которые, как оказалось, играют одну из важных ролей в реализации не только естественной цитотоксичности, но и ряда других иммунологических реакций, обеспечивающих, наряду с антигензависимым механизмом, противоопухолевую защиту организма. Совокупность этих реакций с конца 70-х гг XX в стали именовать "естественной противоопухолевой резистентностью". Это позволило понять, что в защите организма, обусловленной функционированием иммунной системы, антитела не имеют существенного значения, и ведущая роль в формировании этой защиты принадлежит клеточным факторам - ЕКК, макрофагам и цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Можно полагать, что история изучения иммунодефицитов, как и индуцированной иммунодепрессии, началась в середине 40-х гг XX в. Так, в 1943-1946 гг. Э.Кендэлл, а также Ф.Доутер и Дж.Уайт показали, что стероидные гормоны способны вызывать лимфопению и угнетать пролиферацию лимфоидных клеток. В 1946 г в США А.Джилмен и Ф.Филиппс, изучая возможность применения хлорэтиламина для лечения лимфом, обнаружили его способность вызывать выраженную лимфопению и снижать противомикробную резистентность. Стало ясно, что воздействие некоторых химических веществ, радиации, приводит к угнетению иммунологической реактивности.

Возможность такого воздействия на иммунную систему представлялась весьма привлекательной для трансплантологии и вскоре была найдена - в начале 60-х гг. XX в нашла применение целая группа препаратов, названных иммунодепрессантами - метатрексат, циклофосфамид и др. Большинство из них обладали способностью тормозить пролиферацию клеток (не только иммуноцитов), и их вместе с противоопухолевыми веществами объединили под

рубрикой цитостатических препаратов. В 1976 г был получен препарат с селективным иммунодепрессивным действием - циклоспорин А, применение которого расширило возможности не только трансплантологии, но и терапии аутоиммунных заболеваний. В середине 90-х гг эта группа препаратов пополнилась такими иммунодепрессантами, как сандимун, селлсепт и др.

Начиная с 1952 г., когда О.Брутон описал случай врожденного дефекта иммунной системы, за несколько лет был описан ряд других врожденных дефектов иммунной системы, которые стали объединять под общим названием "иммунодефицитные состояния" или проще - "иммунодефициты". В отличие от иммунодефицитов, индуцированных известными внешними факторами (радиацией и др.) и объединяемых под рубрикой "вторичных" иммунодефицитов, врожденные иммунодефициты называли "первичными". Существенным толчком к дальнейшему развитию представления об иммунодефицитах стало открытие в 1981 г. синдрома приобретенного иммунодефицита, характерным признаком которого было селективное снижение в крови числа Т-хелперных лимфоцитов.

Большие успехи были достигнуты в области лекарственной стимуляции клеточных факторов иммунной системы. Исторически первым лекарственным препаратом, обладающим антиген-независимым иммуностимулирующим действием, оказался интерферон человека, на основе которого в начале 60-х гг. XX в были изготовлены капли для интраназального применения.

В 70-е гг. прошлого века иммуностимулирующие свойства были обнаружены у антигельминтного препарата - декариса, который стал использоваться в качестве иммуностимулятора в форме препарата левamisола. Вскоре аналогичные свойства были обнаружены и у ряда других лекарственных препаратов. В конце 70-х гг. иммуностимулирующие и иммунодепрессивные препараты были объединены в группу "иммуномодулирующих лекарственных препаратов" и отнесены к модификаторам биологических реакций.

Итак, заложенная 125 лет назад клеточная теория иммунитета, плодотворно развиваясь, за последние полвека до неузнаваемости преобразила иммунологию, превратив ее в одну из фундаментальных биологических наук, по сути являющейся клеточной и молекулярной наукой, тесно связанной с цитологией, биохимией и молекулярной биологией.

*М.К.Мамедов, А.А.Кадырова*  
*Национальный центр онкологии,*  
*Азербайджанский медицинский*  
*университет, г.Баку*

## **К 100-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ВИРУСА ПОЛИОМИЕЛИТА**

### ***Полиомиелит - побежденная, но не исчезнувшая вирусная инфекция***

В 1908 г. известный австрийский исследователь Карл Ландштейнер (в 1901 г. открывший группы крови человека) и немецкий патолог Эрвин Поппер, задавшись целью выделить возбудитель полиомиелита, ввели белым крысам, морским свинкам и обезьянам суспензию, полученную из спинного мозга мальчика, погибшего от этого заболевания. Уже на 8-й день опыта у одной из зараженных обезьян развился паралич верхней конечности. Последующие пассажи материала от этой обезьяны и, в том числе, пропущенного через фарфоровый бактериальный фильтр, вызвали развитие типичных параличей конечностей и у других обезьян, а в спинном мозге этих животных обнаруживались гистологические изменения, аналогичные таковым при полиомиелите у человека. Это позволило ученым придти к выводу о том, что возбудитель полиомиелита является фильтрующимся вирусом, патогенным не только для человека, но и для обезьян.

Это открытие стало заметным событием в истории формирования учения о вирусах, хотя ранее уже была установлена вирусная природа оспы, ящура, бешенства и желтой лихорадки - в то время для признания вирусом возбудителя инфекционного заболевания достаточно было доказать его способность проходить через бактериальные фильтры. Именно так были открыты все названные выше вирусы.

Способность вируса осповакцины проходить через бактериальные фильтры была обнаружена сотрудниками Л.Пастера еще в середине 90-х гг. XIX в. в процессе очистки вакцины от бактериальной контаминации. В 1903 г. в институте Пастера в Париже П.Ремленже, пассируя на кроликах вакцину против бешенства, показал, что она сохраняет иммуногенность и после пропускания через бактериальный фильтр - это позволило причислить возбудитель бешенства к вирусам. В 1897 г. немецкие бактериологи Фридрих Леффлер и Пауль Фрош, проводя опыты с телятами, заболевшими ящуром, обнаружили, что лимфа больных животных сохраняет инфекционность для здоровых животных даже после прохождения через плотный бактериальный фильтр. В 1901 г. Джемс Кэррол в эксперименте по введению фильтрата сыворотки больного желтой лихорадкой трем добровольцам впервые показал фильтруемость возбудителя этого заболевания, однако убедительные доказательства вирусной этиологии этой болезни были получены японским бактериологом Хидейо Ногучи лишь в 1909 г.

И хотя заболеваемость полиомиелитом в начале XX в. не представляла собой большой угрозы человечеству и он регистрировался в форме эпизодических

вспышек среди детей, открытие его возбудителя создало основу для разработки в будущем методов борьбы с этим заболеванием. Оценивая же значение наблюдения К.Ландштейнера и Э.Поппера с современных позиций, необходимо особо подчеркнуть, что оно оказалось первым, методически безукоризненно выполненным, вирусологическим исследованием, завершившимся не только доказательством вирусной этиологии полиомиелита, но и созданием первой экспериментальной модели этой антропонозной инфекции на животных.

Между тем, начиная с 1916 г. число заболевших полиомиелитом стало неуклонно увеличиваться, причем заболевание стало поражать и взрослое население, а показатель смертности от него приближался к 25%. При этом выявилась парадоксальная ситуация - заболеваемость и, в первую очередь, тяжелыми паралитическими формами болезни, возрастала в основном в странах Европы и Северной Америки с высоким уровнем экономического развития и хорошо налаженной системой здравоохранения, в то время, как в отсталых странах с низким уровнем санитарной культуры это заболевание оставалось довольно редким и никогда не принимало эпидемического распространения.

Лишь в начале 40-х гг. было выяснено, что вирус передается не респираторным, а посредством фекально-орального механизма, как типичные кишечные инфекции. Через 10 лет было доказано, что вирус полиомиелита интенсивно циркулирует среди населения многих развивающихся стран, не вызывая клинически явных заболеваний. Жители этих стран инфицируются в младенческом возрасте, а случаи гибели от полиомиелита "проходят" под рубрикой ранней детской смертности. Поэтому большинство взрослых являются переболевшими и имеют антитела к этому вирусу, а матери "передают" их новорожденным во время беременности и вскармливания грудью. В результате дети на протяжении первых месяцев жизни остаются устойчивыми к заболеванию - проникнув в их организм вирус размножается лишь в клетках кишечника, стимулируя здесь выработку специфических секреторных антител. Выходя в кровь из кишечника, вирус инактивируется материнскими антителами, но стимулирует формирование прочного естественного приобретенного иммунитета к полиомиелиту.

По мере улучшения же санитарных условий доля лиц, естественно иммунных к этому вирусу, снижается, а вероятность их заболевания при встрече с вирусом - повышается. Поэтому в цивилизованных странах, где доля лиц, пересших инфекцию, невелика, риск развития эпидемических вспышек достаточно высок. К примеру, в 20-е гг. полиомиелит широко



распространился в США и был объявлен проблемой национального масштаба. Так, в 1926 г., по инициативе Франклина Рузвельта, также переболевшего полиомиелитом и впоследствии избранного президентом США, был создан общественный фонд по борьбе с полиомиелитом, который с 1932 г стал финансировать научные исследования в области его лечения и профилактики, в том числе, по созданию вакцины против полиомиелита.

Однако, несколько попыток изготовить такую вакцину, предпринятые в США еще в 30-е гг, оказались безуспешными, в основном, из-за отсутствия возможности получить достаточное количество очищенного вируса.

Надо заметить, что еще в 1913 г. румынский ученый К.Левадити показал принципиальную возможность кратковременного культивирования вируса полиомиелита *ex vivo* - в клетках спинномозгового ганглия обезьяны. Однако, долгие годы, несмотря на многочисленные попытки, ученым не удавалось добиться устойчивой репродукции этого вируса в клеточных системах, что позволило бы получить вирус в количествах, достаточных для изготовления вакцины.

Это препятствие попытались преодолеть сотрудники отдела вирусных инфекций крупной американской фармацевтической компании "Lederle" Джордж Кокс и Хилари Копровский, имевшие немалый опыт в создании вакцин, которые в 1946 г. приступили к работе по созданию живой вакцины. Используя для аттенуации вируса метод пассирования его сначала на обезьянах (их инфицировали пероральным путем), а затем на хлопковых крысах, которых инфицировали непосредственно в мозг, они сумели к 1950 г. добиться устойчивого исчезновения патогенности вируса для обезьян. Уже в январе 1950 г готовую вакцину выпили не только сами Д.Кокс и Х.Копровский, но и их сотрудники - в результате никто не заболел, но у всех вскоре был выявлен высокий титр антител против вируса.

Однако, к этому времени американец Д.Бодиан показал существование трех основных типов вируса, не вступающих в перекрестные серологические реакции. 1-й тип был назван "Брунгильда" (по имени шимпанзе, у которой он был выделен), 2-й тип - "Лансинг" (название американского города), а третий "Леон" (имя больного мальчика). Типируя антитела, появившиеся у людей, получивших вакцину, Кокс и Копровский обнаружили, что вакцинный вирус принадлежит ко второму типу и не инициирует образования антител к двум другим типам вируса.

Это означало, что ученым предстоит провести такую же работу и с вирусами 1-го и 3-го типов. На это ушло еще 3 года упорного труда и к 1954 г. ученые располагали всеми тремя аттенуированными вирусами. Однако, первое же испытание изготовленной на их основе вакцины, проведенное на небольшом контингенте детей в г.Белфасте (Ирландия) в 1956 г, показало ощутимое повышение вирулентности вакцинных вирусов уже после первого пассажа вируса через организм человека. Это привело к выводу о потенциальной опасности живой вакцины. После этой неудачи исследования по живой вакцине, на которые за 10 лет

компанией Lederle было потрачено около 15 млн долларов, были свернуты.

Тем временем, в 1949 г. американские вирусологи Д.Эндерс, Т.Уэллер и Ф.Роббинс разработали метод культивирования вируса полиомиелита в клетках почки обезьян, длительно поддерживаемых *in vitro* в специально подобранной по составу питательной среде - в этой клеточной культуре вирус размножался хорошо и быстро.

Надо сказать, что благодаря применению этого метода за короткие сроки удалось выяснить особенности строения и важнейшие физико-химические свойства вируса, получить его электронно-микроскопические фотографии, а в 1955 г. - выделить его в виде чистого препарата (более того, американские биохимики К.Швердт и Ф.Шеффер сумели получить его в виде кристаллов, сохраняющих свою инфекционность). Но главное, этот метод позволил получать большие количества вируса и на этой основе всего через три года создать первую эффективную вакцину против полиомиелита. Отметим, что именно поэтому Д.Эндерс, Т.Уэллер и Ф.Роббинс в 1954 г. были удостоены Нобелевской премии по медицине.

Воспользовавшись этим методом в 1950 г., Джонас Солк, профессор Питсбургского университета, уже к 1952 г. накопил достаточное количество всех трех типов вируса. Инактивировав их формалином, он получил первый экспериментальный образец "убитой" вакцины. Испытание на добровольцах показало, что ее трехкратное парентеральное введение создавало протективный иммунитет к вирусу.

В 1954 г. под наблюдением федеральной комиссии ученых были проведены расширенные испытания убитой вакцины - ею было охвачено более 600 тыс детей в нескольких штатах, а около 200 тысяч детей вместо вакцины получило инъекцию плацебо.

Последующее наблюдение показало, что среди вакцинированных детей заболеваемость полиомиелитом в соответствующих регионах страны снизилась более, чем в 4 раза. При содействии фонда по борьбе с полиомиелитом только за 1956 г. вакциной Солка в США было иммунизировано более 60 млн детей, что обеспечило заметное снижение заболеваемости полиомиелитом и снискало вакцине и ее создателю большую популярность.

В 1956 г. в США приехали российские вирусологи А.А.Сморозинцев, М.П.Чумаков и М.К.Ворошилова для ознакомления с технологией изготовления вакцины Солка и развертывания ее производства в СССР (где в начале 50-х гг. было отмечено несколько крупных вспышек полиомиелита). Уже в 1957 г. в Москве, в созданном в 1955 г. Институте полиомиелита (ныне это Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова), а также в Институте вирусных препаратов началось производство инактивированной вакцины против полиомиелита и ее применение в Советском Союзе.

Однако, к этому моменту уже было известно, что вакцина Солка не лишена недостатков. Так, ретроспективный анализ заболеваемости во время крупной вспышки, охватившей Чикаго еще в 1956 г. обнаружи-

лось, что хотя иммунизация убитой вакциной почти в три раза снизила заболеваемость паралитическими формами болезни, она не смогла предотвратить развития эпидемии. Оказалось, что введение вакцины приводило к появлению антител только в крови, но не стимулировало продукции секреторных антител, препятствующих репродукции вируса в кишечнике - поэтому вирус мог размножаться в кишечнике лиц, привитых убитой вакциной и становившихся при этом здоровыми носителями вируса. Иначе говоря, введение убитой вакцины не изменяло условий обычной циркуляции вируса среди вакцинированного населения. Стало очевидным, что решить задачу ликвидации полиомиелита можно, применяя только вводимую перорально живую аттенуированную вакцину.

Надо заметить, что к 1955 г. такими штаммами вируса полиомиелита располагал Альберт Сэйбин, профессор университета Цинциннати, который путем многократных пассажей на культуре клеток почек макаков-резусов сумел добиться устойчивой аттенуации всех трех типов вирусов полиомиелита и создать образец живой вакцины. Высокая иммуногенность этой вакцины была доказана автором при иммунизации ею 26 обезьян-шимпанзе, а ее безопасность продемонстрирована путем введения вакцины себе и своим двумя дочерям. Кроме того, эта вакцина была успешно испытана на 133 добровольцах - в 1956 г. сообщение об этих штаммах появилось в научной печати.

Однако развернуть широкое испытание этих штаммов в качестве вакцины в США в условиях широкого применения довольно эффективной убитой вакцины Солка и, особенно, после дискредитации живой вакцины Кокса-Копровского А.Сейбину не удавалось. Поэтому он воспользовался возможностью встретиться с находившимися в США А.Смородинцевым - в итоге была достигнута договоренность о сотрудничестве в области доработки и испытания живой вакцины А.Сейбина в СССР.

А.Сейбин предоставил своим коллегам из СССР аттенуированные штаммы вируса, но вся работа по устранению остаточной вирулентности вирусов для обезьян, их детальному изучению, очистке и стандартизации вакцины была проведена российскими учеными.

На первом этапе этой работы, возглавляемой А.А.Смородинцевым, группа сотрудников отдела вирусологии Института экспериментальной медицины в Ленинграде (позднее на основе этого отдела был организован Институт гриппа) осуществила пассаж штаммов на восприимчивых к полиомиелиту добровольцах и, убедившись в ее безвредности, в самом конце 1957 г. провела испытания почти на трех тысячах детей, а в 1958 г. - почти на 2 миллионах детей. В результате среди вакцинированных заболеваемость полиомиелитом снизилась более, чем в десять раз.

Столь высокая эффективность живой вакцины,

вместе с ее экономичностью (она обходилась почти в сто раз дешевле, чем убитая) и возможностью отказаться от инъекционного введения поставили вопрос о переводе производства убитой вакцины на живую. И уже осенью 1958 г. в Институте полиомиелита началось производство живой вакцины, которая с 1960 г., по предложению М.Чумакова, стала выпускаться в форме конфет-драже. За три последующих года ею было проиммунизировано более 90 миллионов детей. В результате уже в 1963 г. заболевания полиомиелитом в СССР практически перестали регистрироваться. Тем не менее, вакцинация против полиомиелита была включена в календарь плановой иммунизации всех детей.

В конце 1961 г. правительство США приняло решение отказаться от дальнейшего использования вакцины Солка и рекомендовало перейти на повсеместное применение живой вакцины. За несколько последующих лет вакцинация против полиомиелита была налажена в десятках других стран.

Итак, через 50 лет после открытия вируса полиомиелита была создана высокоэффективная вакцина против этого заболевания. Страны, где была применена эта вакцина, всего за несколько лет заболеваемость полиомиелитом снизилась в тысячи раз. Однако даже спустя 30 лет оставалось более 100 стран, где полиомиелит был эндемичным заболеванием, а число ежегодно заболевающих им достигало сотен тысяч. Это побудило ВОЗ в 1988 г. выступить с инициативой по консолидации усилий мирового сообщества для глобальной ликвидации этого заболевания за 25 лет.

И, надо признать, что хотя достигнуть этой цели не удалось, результативность этой программы оказалась очень высокой - по данным ВОЗ, в 2004 г. во всем мире было зарегистрировано лишь 32 случая вирусологически подтвержденного полиомиелита. Однако, объявляя полиомиелит побежденной болезнью, не следует забывать о том, что эта инфекция в глобальном масштабе пока не ликвидирована. В отдельных странах Африки и Азии, и в первую очередь в тех, где продолжается вестись агитация против вакцинации, и сегодня регистрируются вспышки полиомиелита. Кроме того, стали все чаще отмечаться случаи заболевания, вызванные ревертантами штаммами вируса (реактивированными вакцинными штаммами), которые, вероятно, должны оставаться объектами дальнейшего изучения.

Эти обстоятельства побудили ВОЗ продлить реализацию программы по полной ликвидации полиомиелита. Специалисты считают, что продолжение борьбы с болезнью должно принести успех, и надежда на возможность эрадикации инфекции в мире в обозримом будущем является вполне реалистичной.

*М.К.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*