

надиловСОДЕРЖАНИЕ  
Журнала «БИОМЕДИЦИНА», №2, 2016 г.

CONTENTS  
“BIOMEDICINE” journal, N2, 2016

*Обзоры и проблемные статьи*

**М.К.Мамедов, А.А.Кадырова**  
О лекарственных средствах для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита В и механизмах реализации их терапевтического действия.....3

**Д.А. Алиев, Р.С. Зейналов, И.Н. Мусаев**  
Таргетная терапия рака поджелудочной железы.....14

**Р.М. Ахмедбейли**  
Современные данные о минеральном составе, структуре и свойствах твёрдых зубных тканей.....22

*Оригинальные статьи*

**М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова**  
Об иммунокомпрометации и состоянии функции печени у больных раком молочной железы, неинфицированных вирусами гепатитов.....28

**С.Н.Мамедова**  
Сравнительная оценка распространенности факторов высокого риска перинатальных потерь среди рожениц в северо-западных районах Азербайджана.....31

**Ю.С. Синельников, Э.Н. Гасанов, И.А. Сойнов, Ф.А. Мирзазаде**  
Реконструкции дуги аорты у пациентов с изолированной КоАо.....35

**В.М. Галандаров**  
Восстановительные операции различных деформаций поверхности кожи методом механической и лазерной дермабразии.....40

**Г.М. Насруллаева, О.М. Мамедова, С.Г. Шахсуварова, К.Э.Абдулкадырова**  
Первый клинический случай Синдрома Алажиля в Азербайджане.....44

**Г.А.Гулиева, Н.Ш.Ахундова**  
Продуцирующие токсины микромицеты на пищевых продуктах детского питания.....48

**К.Д. Юсифов, Х. М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.В. Карнеева, О.А. Пашчинина, В.Н. Соколова, Д.С. Кондратчиков, А.О. Кузнецов**  
Особенности введения электродной решетки в улитку при аномалиях развития внутреннего уха.....52

**Курбанова Д.Ф., М.А.Кулиева**  
Сравнительная динамика эффективности антитромботической профилактики, проводимой беременным женщинам с отличительными формами антифосфолипидного синдрома в дородовой период.....56

*Reviews and problem articles*

**M.Mamedov, A.Kadyrova**  
About drug means for chronic viral hepatitis B etiotropic treatment and its therapeutic action realisation mechanisms.3

**J.A. Aliyev, R.S. Zeynalov, I.N. Musayev**  
Targeted therapy pancreatic cancer.....14

**R.M. Ahmedbeyli**  
Modern data of mineral composition, structure and properties of hard tooth tissues.....22

*Original articles*

**M.Mamedov, S.Giyasbeilee, A.Rahimov, T.Mamedova**  
About immunocomprometation and liver function condition at breast cancer patients were not infected with hepatitis viruses.....28

**S.N. Mammadova**  
Comparative assessment of level of prevalence of high risk factors of perinatal losses in northern-western districts of Azerbaijan.....31

**Y.S.Sinelnikov, E.N. Hasanov, I.A. Soynov, F.A.Mirzazada**  
Aortic arch reconstruction in patients with isolated coarctation of the aorta.....35

**V.M.Galandarov**  
Restoration operations of various deformations of skin surface through mechanical and laser dermabrasias.....40

**G.M. Nasrullayeva, O.M. Mammadova, S.Q. Shahsuvarova, K.E.Abdulqadirova**  
The First Clinical Case of Syndrome Allagile in Azerbaijan.....44

**G.A.Guliyeva, N.Sh.Ahundova**  
Micromisets produces toxins in baby food.....48

**K.D. Yusifov, K.M. Diab, N.A. Daikhes, O.V. Karneeva, O.A. Pashchinina, V.N. Sokolova, D.S. Kondratchikov, A.O. Kuznetsov**  
Features of active electrode array insertion in cases of inner ear malformation.....52

**C.F.Kurbanova, M.A.Kuliyeva**  
Comparative dynamics of efficiency of antithrombotic prophylaxis in pregnant women with different forms of APS Microbiological aspects of the complications of endodontic treatment.....56

**Л.Ш.Сафарова**

Ранние и отдалённые результаты хирургического лечения  
больных с диффузным токсическим зобом.....62

**L.Sh.Safarova**

The early and distant results of surgical treatment patients  
with diffuse toxic goiter.....62

**И. Эрдоган, Ф.Ю.Мамедов**

Микробиологические аспекты осложнений ортодон- ти-  
ческого лечения.....67

**I.Erdogan, F.Y.Mammadov**

Stimulating of neocollagenesis with hernio endoprosthesis  
implantation in experiment.....67

**С.В. Иванов, В.А. Лазаренко, И.С. Иванов,  
А.В. Цуканов, Д.В. Тарабрин,  
Г.Н. Гафаров, И.А. Иванова, Р.С. Надиров**

Стимуляция коллагеногенеза при имплантации гернио-  
логических эндопротезов в эксперименте.....73

**S.V. Ivanov, V.A. Lazarenko, I.S. Ivanov,  
A.V. Tsukanov, D.V. Tarabrin, H.N. Gafarov,  
I.A. Ivanova, R.S. Nadirov**

Stimulating of neocollagenesis with hernio endoprosthesis  
implantation in experiment.....73

**Хроника**

Награждение Азербайджанского ученого.....78

Награждение турецкого ученого.....78

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### К 40-ЛЕТИЮ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

#### О лекарственных средствах для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита В и механизмах реализации их терапевтического действия

**М.К.Мамедов, А.А.Кадырова**

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

Первые попытки проведения противовирусной терапии (ПВТ) больным хроническим гепатитом В (ХГВ) были предприняты еще в начале 70-х гг XX в, т.е. почти сразу после доказательства способности вируса гепатита В (ВГВ) к длительной персистенции и факта существования ХГВ, как самостоятельного заболевания [1, 2]. Так, на протяжении 70-х гг были предприняты попытки применения для лечения больных ХГВ практически всех известных в то время противовирусных препаратов: видарабина, рибавирина и др. В 80-е гг с этой же целью были использованы ацикловир, азидотимидин и ряд других препаратов. Более того, для лечения больных ХГВ предпринимались попытки использовать некоторые иммунотропные препараты: левамизол, БЦЖ и даже адьювант Фрейнда.

Однако, ни один из этих препаратов не проявил ожидаемой терапевтической активности и не был признан пригодным для лечения ХГВ. Обнадёживающие результаты были получены только при использовании для этой цели интерферона человека (ИФН) [3].

В частности, транзиторное подавление синтеза HBsAg под действием вводимого больному ХГВ выделенного из крови человека ИФН было впервые обнаружено американцами Дж.Дисмайтером и его коллегами в 1975 г. Уже через год Х.Гринберг и его коллеги в США отметили кратковременное подавление синтеза вирусной ДНК и HBeAg у 3 из 4 больных ХГВ, которым ежедневно вводился препарат ИФН. Вместе с тем, эти

исследователи не выявили ощутимого клинического эффекта и результаты этих исследований современниками были оценены довольно сдержанно [4]. Тем не менее, сегодня можно говорить о том, что начало ПВТ больных ХГВ было положено именно в середине 70-х гг XX в, поскольку именно препараты ИФН до настоящего времени занимают ведущее место в этиотропном лечении таких больных.

Это обстоятельство и предопределило начало хронологии ПВТ больных ХГВ и, соответственно, побудило нас в настоящем сообщении рассмотреть средства, которые за минувшие 40 лет применялись для этиотропного лечения данного контингента больных.

К 1978 г были получены обнадеживающие результаты при применении ИФН для лечения некоторых онкологических и вирусных заболеваний человека. Однако, расширить масштабы исследований по оценке реальной эффективности ИФН не удалось из-за отсутствия достаточных количеств хорошо очищенного человеческого ИФН (видовая специфичность действия не позволяла использовать для лечения человека ИФН, полученные у животных) [5].

Поэтому в середине 70-х гг группа финских биохимиков во главе с К.Кантеллом интенсивно разрабатывала экономически оправданные подходы к стимуляции активности продуцирующих ИФН клеток крови и очистке выделенных из них разных типов ИФН; в итоге это расширило возможности получения из крови человека достаточных

количеств ИФН и его применения в клинических наблюдениях. Однако, изготовление лекарственного препарата на основе ИФН требовало разработки технологии получения и высокой степени очистки и таковая была разработана в 1978 г в США Крисом Таном и Алланом Вальдманом [5].

Усовершенствовав эту технологию, британская компания Wellcome к 1981 г разработала комплекс методов выделения, концентрации и очистки ИФН, вырабатываемого культивируемыми *in vitro* клетками крови человека, стимулированными эталонным вирусом.

С помощью этих методов был получен высококонцентрированный и высокоочищенный препарат лейкоцитарного ИФН человека, который стал основой первого промышленно произведенного в 1983 г лекарственного препарата натурального ИФН, названного "вэллфероном". Надо подчеркнуть, что именно с использованием вэллферона были проведены первые широко-масштабные клинические испытания ИФН, подтвердившие его высокую эффективность при лечении ряда онкологических и вирусных заболеваний и определившие первые показания к назначению ИФН [6]

Касаясь механизмов противовирусного действия вэллферона, как и ИФН вообще, отметим, что оно осуществляется посредством специфических рецепторов ИФН, расположенных на мембранах клеток - при связывании их наружных доменов с активными центрами молекул ИФН их внутренние домены обретают протеинкиназную активность, которая по цепочке "передается" внутриклеточным белкам по направлению к ядру. Здесь последние специфически связываются с промоторами нескольких десятков ИФН-стимулируемых генов, что ведет к функциональной активации этих генов.

В итоге на матрицах упомянутых генов синтезируются эффекторные белки, которые обеспечивают, с одной стороны, противовирусную резистентность клеток и торможение в них репродукции вирусов, а с другой стороны, активацию факторов иммунной системы, и в первую очередь, факторов врожденного иммунитета, которые принимают непосредственное участие в обеспече-

нии противовирусной защиты организма. Кроме того, ИФН может активировать белок р53, который может стимулировать апоптоз в части инфицированных клеток - их гибель способна ограничить распространение вирионов в окружающем их пространстве [7, 8].

Здесь же уместно отметить и то, что способность ИФН воздействовать на иммунную систему при ПВТ больных ХГВ, по-видимому, не является решающим моментом в терапии ХГВ и, вероятно, играет лишь некую вспомогательную роль.

Особо отметим, что в производстве вэллферона использовались большие количества донорской крови, что повышало его себестоимость и не позволяло исключить опасность его контаминации посторонними вирусами.

Это обстоятельство стимулировало изыскания способов получения ИФН с помощью генно-инженерных методов. Предпосылками к развитию этого, как оказалось, перспективного направления, явилось то, что к 1978 г были, во-первых, идентифицированы гены ИФН человека и определена их хромосомная локализация, а, во-вторых, разработаны методы клонирования генов человека в прокариотных клетках, что позволяло получать практически любые белки человека.

Методы клонирования генов ИФН человека, разработанные европейскими (Ж.Вейсенбах и др.) и японскими (Т.Танигучи, С.Нагата) исследователями в начале 80-х гг, позволили получать ИФН, синтезированный в бактериях, в геном которых были введены гены ИФН - такие препараты ИФН получили название рекомбинантных ИФН (р-ИФН).

Промышленные технологии получения препаратов р-ИФН и их тщательной очистки были разработаны в США генетиком Менахимом Рубинштейном и биохимиками С.Песткой и А.Вальдманом. И хотя они были защищены несколькими американскими патентами, полученными в начале 80-х гг, первые лекарственные препараты на основе р-ИФН появились лишь в середине 80-х гг XX в: "интрон А"- в 1984 г в США и "роферон-А"- в 1985 г в Швейцарии [9].

Говоря о механизме действия этих препаратов, следует напомнить, что молеку-

лы р-ИФН, синтезированные в бактериях на матрицах соответствующих генов человека, представляют собой функционально активные полипептиды. Они структурно идентичны молекулам природного ИФН, синтезируемого в клетках человека, и способны, действуя на клеточные рецепторы ИФН, формировать в этих клетках естественную резистентность к вирусным инфекциям.

Надо иметь в виду, что именно появление препаратов р-ИФН ознаменовало начало наиболее интенсивного развития ПВТ больных ХГВ - первые сообщения об успешном применении этих препаратов при лечении больных ХГВ появились в 1985 г. Вскоре выяснилось, что препараты р-ИФН по эффективности не уступают препаратам натурального ИФН, а их применение для лечения ХГВ позволяло получить терапевтической эффект более, чем у половины больных. И надо признать, что на протяжении последующих 15 лет для лечения ХГВ наиболее широко применялись именно препараты р-ИФН [10].

Однако, хотя применение препаратов р-ИФН в тот период и оставалось единственной возможностью лечения больных ХГВ, вскоре стало ясным, что оно смогло решить проблему ПВТ больных ХГВ лишь частично, и, прежде всего, из-за недостаточной эффективности и выраженной реактогенности, ограничивающей возможности применения этих препаратов. Так, из-за рецидивов после применения препаратов р-ИФН устойчивый терапевтический эффект удавалось получить примерно у 40% больных (еще меньший эффект отмечался у больных с ХГВ, вызванным HBeAg-негативным вирусом). Довольно высокая реактогенность препаратов р-ИФН и их способность вызывать различные побочные токсические эффекты снижали качество жизни больных, а порой становились причиной отказа больных от продолжения лечения.

Попытки повысить эффективность ПВТ путем увеличения доз вводимых препаратов р-ИФН или/и продолжительности терапии, ощутимого успеха не принесли. Эскалация доз и применение более интенсивных режимов введения препаратов р-ИФН вели к повышению частоты и выраженности побоч-

ных проявлений ПВТ. Поэтому стали применяться те программы лечения, которые при допустимых уровнях частоты и выраженности побочных эффектов лечения, позволяли достичь эффекта у большей части больных - их назвали "стандартными". Однако даже их применение не сняло с повестки некоторые вопросы, два из которых в тот период представлялись важнейшими.

Во-первых, применение этих программ ПВТ больным ХГВ, имеющим признаки цирроза печени (ЦП), таило в себе угрозу усугубления состояния пациентов из-за высокой частоты развития, так называемого, "цитолитического криза", обусловленного разрушением большого числа инфицированных ВГВ гепатоцитов под воздействием стимулированных ИФН цитотоксических иммуноцитов.

Во-вторых, введение препаратов р-ИФН усиливало интенсивность иммунопатологических процессов, провоцируя обострение аутоиммунных болезней. Это не позволяло широко применять их у больных с аутоиммунной патологией и у реципиентов пересаженных органов и тканей, в том числе, у пациентов после пересадки печени и почек.

В тот период считалось, что результаты ПВТ могут быть улучшены путем применения препаратов р-ИФН в сочетании с другими противовирусными препаратами (ПВП). Первый успех в этом направлении был связан с началом применения для лечения больных ХГВ тимозина-альфа1 (Ta1) - одного из гормонов тимуса, выделенного в 1975 г американским иммунологом А.Голдштейном.

Противовирусный препарат (ПВП), производимый компанией SciClone (США) на основе химически синтезированного Ta1, и называемый "тимальфазин" или "задаксин", обладает не только плеотропной иммуностимулирующей, но и высокой противовирусной активностью; при этом он практически свободен от каких-либо клинически значимых побочных эффектов.

В ряде ранее проведенных наблюдений, в том числе, проведенных с нашим участием, было показано, что применение препаратов р-ИФН в комбинации с Ta1 обеспечило, как минимум, три преимущества: 1) частота

устойчивого эффекта (в том числе, среди больных НВеAg-негативным ХГВ) превышала таковую при монотерапии препаратами р-ИФН, причем увеличение длительности ПВТ обеспечивало повышение ее эффективности; 2) частота устойчивого эффекта у больных ХГВ, ранее не "ответивших" на монотерапию препаратами р-ИФН, оказалась заметно выше, чем при повторной монотерапии препаратами р-ИФН; 3) побочные токсические эффекты, отмечаемые у больных, получавших такую ПВТ, ни по частоте, ни по выраженности не отличались от таковых при проведении монотерапии препаратом р-ИФН. Однако, из-за недостатка числа клинических наблюдений FDA США оставила без рассмотрения вопрос о применении Та1 для лечения ХГВ на территории США [11].

Вместе с тем, надо отметить, что еще в ходе первых клинических наблюдений, проведенных в 1992-1996 гг, препарат Та1 проявил высокую терапевтическую эффективность у больных ХГВ, даже при применении его в режиме монотерапии. При этом выяснилось, что по противовирусной активности Та1 по отношению к ВГВ не уступал препаратам р-ИФН, а в отношении больных НВеAg-негативным ХГВ даже заметно превосходил их. Это обстоятельство предопределило то, что Китае, Японии и ряде стран Юго-Восточной Азии для лечения больных ХГВ до сих пор Та1 применяется в режиме монотерапии [12].

Определенный прогресс в этиотропной терапии ХГВ наметился и после появления в 1999-2001 гг нового типа ПВП на основе ИФН - пегилированных ИФН (ПЭГ-ИФН), полученных путем химического присоединения к молекулам р-ИФН полимерной мотонной цепи полиэтиленгликоля. Этим способом на основе интрона А был создан препарат "пегинтрон", а на основе роферона-А - препарат "пегасис".

Подобная модификация обеспечила препаратам ПЭГ-ИФН ряд фармакологических преимуществ: 1) более высокую концентрацию в крови и меньшую амплитуду ее колебаний; 2) значительно более продолжительный период полувыведения; 3) большую резистентность к действию протеолитиче-

ских и иных дезинтегрирующих факторов; 4) меньшую реактогенность, низкую частоту и выраженность проявлений побочного действия и 5) меньшую антигенность и иммуногенность [13].

Несмотря на эти преимущества, механизм терапевтического действия препаратов ПЭГ-ИФН практически идентичен таковому у препаратов р-ИФН и натурального ИФН. После введения пациенту этих препаратов молекула ИФН постепенно высвобождается из комплекса с полиэтиленгликолем и связывается с рецепторами. На дальнейших этапах процесс индукции противовирусных эффектов под действием препаратов ПЭГ-ИФН ничем не отличается от такового при использовании препаратов р-ИФН.

Соответственно, введение препаратов ПЭГ-ИФН также не стало безупречным методом лечения - позволяя несколько повысить эффективность ПВТ и незначительно снизить ее реактогенность, оно не смогло решить ряд вопросов, которые оставались нерешенными и при лечении больных ХГВ препаратами р-ИФН. Так, их применение лишь снизило частоту развития и ослабило выраженность токсических эффектов лечения, которые по-прежнему оставались причиной отказа почти 10% больных от дальнейшего лечения. Между тем, как известно, именно приверженность пациентов лечению является одним из важных условий его успешности.

Но, главное, применение препаратов ПЭГ-ИФН не гарантировало излечения всех пациентов, и прежде всего, больных НВеAg-негативным ХГВ и ХГВ, вызванным вирусом генотипа D и даже А, а также у больных с высоким уровнем виремии и низкой активности аминотрансфераз, у больных с декомпенсированным ЦП, с рецидивом ХГВ, развившимся после трансплантации печени, и некоторых других контингентов пациентов. Соответственно, оставались значительные по численности категории больных ХГВ, у которых перспективы излечения представлялись сомнительными.

Завершая характеристику ПВТ больных ХГВ, основанную на введении им препаратов ИФН (р-ИФН или ПЭГ-ИФН), нельзя не заметить, что ВГВ, будучи чувствительным к

антивирусному действию ИФН, способен противостоять этому действию - установлен ряд молекулярных механизмов, реализуемых в процессе взаимодействия ВГВ и организма и позволяющих ВГВ, подавляя активность системы ИФН, "уклоняться" от лечебного действия ИФН [13]. Эта способность ВГВ выражена по-разному у вирусов, принадлежащих к разным генотипам (она максимальна у ВГВ генотипа D) или мутантным вариантам (особенно у HBeAg-негативного варианта). И именно эта способность ВГВ предопределяет наибольшее число неудач ПВТ, хотя они могут быть обусловлены и факторами, связанными с особенностями организма больного.

Наконец, надо иметь в виду, что при лечении ХГВ препараты ИФН выступают лишь как противовирусные средства широкого спектра действия, способные тормозить репродукцию вирусов в инфицированных клетках, а также обеспечивать резистентность интактных клеток к проникновению в них ВГВ и, тем самым, обеспечивать отчетливый терапевтический эффект у большей части пациентов. Однако, применение препаратов ИФН для лечения больных ХГВ не обеспечивает элиминацию вируса у всех пациентов.

Поэтому, несмотря на достаточно высокую эффективность, ПВТ, основанная на применении ИФН, с точки зрения воздействия на экспрессию генома ВГВ не является достаточно обоснованной и не может считаться патогенетически адекватной [8]. Именно понимание этого момента послужило важнейшим идеологическим стимулом к поиску альтернативных средств, пригодных для этиотропного лечения ХГВ.

Считается, что важнейшим стимулом к таким поискам послужили успехи в развитии подходов к этиотропной терапии ВИЧ-инфекции. Последнее было связано с тем, что ВГВ обладает собственной обратной транскриптазой (ОТ), а стратегия его генома имеет определенное сходство со стратегией геномов ретровирусов - именно поэтому ВГВ и гепаднавирусы животных объединяются в надсемейство, так называемых, "ретроидных" вирусов [14].

Поскольку первый лекарственный препарат, оказавшийся эффективным в отношении ВИЧ, - азидотимидин - подавлял активность ОТ этого вируса, начался поиск аналога этого препарата, блокирующего ОТ ВГВ. Таким ПВП оказался ламивудин (ЛАМ) [15].

Появление ЛАМ в качестве ПВП было итогом поисков препарата, пригодного для лечения больных СПИД, резистентных к действию азидотимидина. Молекула ЛАМ, являющаяся серусодержащим аналогом цитидинового нуклеозида, синтезирована в 1988 г. Бернардом Белло из университета МакГиля и Полом Нгуен-Ба из лаборатории IAF Biochem Int. (г.Монреаль). Начиная с 1993 г., ЛАМ был разрешен FDA США для применения в качестве перорального препарата для лечения больных СПИД под названиями "эпивир" или "3-ТС".

Между тем, еще в 1989 г. Юнг-Чи Ченг, Р.Шинази и Д.Лиотта в Йельском университете отметили, что ЛАМ подавляет репродукцию гепаднавирусов животных. Вскоре в ходе клинических испытаний случайно (при лечении больного СПИД с ХГВ) обнаружилось, что ЛАМ, ингибируя активность ОТ ВГВ, тормозит его репродукцию и вероятно может использоваться для лечения ХГВ. В 1995 г. он был разрешен FDA США в качестве препарата для лечения ХГВ и с 1996 г. стал применяться для лечения ХГВ в виде препарата "зеффикс" фирмы Glaxo (Англия).

ЛАМ отличался низкой реактогенностью и хорошей переносимостью пациентами, а его прием быстро снижал уровень вирусной ДНК и активность аминотрансфераз в крови, улучшал состояние больных и позитивно влиял на морфологию ткани печени. Однако, после прекращения приема ЛАМ у большинства больных репродукция ВГВ возобновлялась и терапевтический эффект исчезал. Поэтому были рекомендованы программы длительного применения ЛАМ - в течение года.

Длительный прием ЛАМ позволял получить стабильный эффект у большей части больных ХГВ, причем, частота его регистрации возрастала по мере увеличения продолжительности приема препарата. Так, после приема ЛАМ такой эффект возрастал,

в среднем, от 20% при лечении в течение 1 года до 80% - при лечении в течение 5 лет.

Однако, вскоре выяснилось, что длительный прием ЛАМ индуцирует появление мутаций в гене вирусной полимеразы, ведущих к формированию резистентности ВГВ к действию ЛАМ и, в итоге, к обострению заболевания. Частота таких мутаций возрастала с увеличением используемых доз ЛАМ и, главное, по мере увеличения продолжительности лечения и в среднем достигает 25% через год и 70% через 5 лет лечения.

Причинами появления таких мутаций считаются быстрая репродукция ВГВ, ее неполная супрессия под действием ЛАМ и отсутствие "редактирующей" активности у ОТ ВГВ. Эти мутации, вместе с последующим естественным отбором резистентных к ЛАМ вирионов, носят приспособительный характер и отражают изменчивость вирусной популяции, направленной в сторону ее адаптации к действию ЛАМ.

Следует иметь в виду, что первоначально применение ЛАМ рассматривалось лишь как дополнительная возможность лечения больных ХГВ, и в первую очередь, некоторых контингентов таких пациентов: 1) больных с противопоказаниями к назначению препаратов ИФН (больные с декомпенсированным ЦП, больные с аутоиммунной патологией или перенесшие трансплантацию органов) и 2) больных с индивидуальной непереносимостью препаратов ИФН. При этом на ЛАМ смотрели как на средство, способное стабилизировать состояние больных.

Заметим, что еще в конце 90-х гг XX в стало очевидным, что с помощью препаратов ИФН полностью излечить от ХГВ удастся лишь часть больных. Это указывало на то, что существуют категории больных ХГВ, у которых в силу интегративного характера ВГВ-инфекции не удастся добиться элиминации вируса. Исходя из этого, начало формироваться представление о том, что у таких больных целью ПВТ следует считать не элиминацию ВГВ, а предупреждение или как минимум, снижение "скорости" трансформации ХГВ в ЦП. Иными словами, задачей этиотропного лечения таких больных ХГВ является обеспечение долговременной ремиссии заболевания, которая достигается

непрерывным длительным, пусть даже пожизненным, поддерживающим лечением. Заметим, что вариант такого лечения уже в конце 90-х гг XX в успешно применялся при лечении больных с ВИЧ-инфекцией [15].

Однако, такое лечение может проводиться лишь ПВП, которые, применяясь на протяжении длительного периода или даже пожизненно, могут обеспечить остановку или, по меньшей мере, существенное замедление процесса формирования ЦП.

Стало очевидным, что таким ПВП мог бы стать ЛАМ, опыт применения которого показал принципиальную возможность длительного лечения больных ХГВ без препаратов ИФН. Но главным препятствием для продолжительного применения ЛАМ являлось достаточно быстрое формирование у ВГВ лекарственной резистентности.

Именно это соображение стимулировало направленный поиск синтетических ПВП, фармакологических аналогов ЛАМ, не вызывавших быстрого формирования резистентности ВГВ. Таковыми стали лекарственные препараты, синтезированные на основе структурных аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и обладающие, как и ЛАМ, способностью инактивировать ОТ у ВГВ. Они были объединены под общим названием "ингибиторов обратной транскриптазы" [16].

Хронологически первым из таких лекарственных препаратов оказался "адефовир", а позднее появились такие препараты как "эмтрицитабин", "телбивудин", "энтекавир" и "тенофовир". Заметим, что некоторые из этих ПВП были "заимствованы" из арсенала лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных СПИД. Ниже мы кратко охарактеризуем эти ПВП [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Адефовир (АДЕ) - нуклеотидный аналог аденина, был синтезирован Антонином Холи в 1996 г в Институте органической химии в Праге и передан компании Gilead Sci.(США) для разработки препарата для лечения СПИД. Однако в 1999 г препарат не был разрешен FDA США и в дальнейшем изучался как ПВП для лечения ХГВ - последний был разрешен FDA США в 2002 г и производится под названием "хепсера". Противовирусная активность АДЕ лишь незначи-

тельно выше, чем у ЛАМ, но он способен подавлять репродукцию ВГВ, устойчивого к действию ЛАМ.

Эмтрицитабин (ЭМТ) - фторпроизводное цитидина, синтезированное в в 1996 г Д.Лиотта, Р.Шинази и В.-Б.Чои в университете Эмори (США). Учитывая близость фармакологических свойств ЭМТ и ЛАМ, он не стал использоваться как самостоятельный препарат и вместе с тенофовиром был включен в состав препарата "трувада", производимого фирмой Gilead и разрешенного FDA США в 2003 г для лечения больных СПИД. Используется для лечения ХГВ при развитии резистентности вируса к другим ПВП.

Телбивудин (ТЕЛ) - аналог тимидина, синтезированный в 1999 г в университете Монпелье (Франция) Дж.Госселином, Ж.Имбахом и М. Брайном. В дальнейшем разработку препарата вели специалисты компании Novartis (Швейцария). Разрешение на применение этого препарата FDA США было выдано в 2006 г. С того времени он выпускается под названием "себиво" фирмой Novartis (в США известен под названием "тайзека"). Противовирусная активность ТЕЛ выше, чем у ЛАМ, а риск развития резистентности меньше, чем при терапии с использованием ЛАМ. В то же время, риск развития резистентности при применении ТЕЛ выше, чем при использовании энтекавира.

Энтекавир (ЭНТ) - структурный аналог гуанозина, был разработан специалистами компании "Bristol Myers Squibb (США) и выпускается под названием "бараклюд".

Был синтезирован еще в 1992 г и первоначально испытан на активность в отношении вирусов герпеса. В 1997-1998 гг американцы Ричард Колонно, С.Инаимо, М.Сейфер и Дж.Яманака показали способность ЭНТ тормозить репродукцию гепадна-вирусов у сурков и ВГВ у человека. В 1998-2001 г наличие этой способности ЭНТ было подтверждено на группе волонтеров. В 2005 г FDA США разрешила применять ЭНТ для лечения больных ХГВ.

По противовирусной эффективности ЭНТ превосходит ЛАМ и адефовир, а его существенным преимуществом служит более низкий риск развития резистентности к лечению

и активность в отношении ВГВ, устойчивого к ЛАМ.

И, наконец, препарат тенофовир (ТЕН), представляющий собой аналог аденина и выпускаемый компанией Gilead (США) под коммерческим названием "вириад". Молекулу ТЕН, как и молекулу АДЕ, синтезировал А.Холи в 1997 г в г.Праге. Позже он и американец Энк деКлерк изучили это вещество в качестве основы препарата для лечения СПИД - последний был разрешен FDA США в 2001 г. В дальнейшем ТЕН был изучен и в качестве средства для лечения ХГВ - в этом качестве FDA США разрешила его применение в 2008 г.

ТЕН имеет наиболее высокую противовирусную активность и одинаково эффективен как у первичных больных, так и у больных, ранее лечившихся ЛАМ, в том числе, у больных с резистентностью к ЛАМ.

Следует помнить, что, отличаясь по химической структуре и фармакологическим свойствам, эти ПВП имеют ряд общих свойств. Все они хорошо переносятся больными и свободны от клинически существенных побочных эффектов даже при длительном применении.

Они не стимулируют иммуноопосредованный цитолиз инфицированных гепатоцитов и потому практически не инициируют цитолитические кризы. Они могут использоваться для лечения больных, имеющих уже развившийся ЦП, а также у больных, у которых стимуляция иммунной системы нежелательна, например, после трансплантаций.

Противовирусное действие этих ПВП сопоставимо с таковым или даже превосходит его у препаратов ПЭГ-ИФН и наиболее высоко при лечении НВеАg-негативного ХГВ. Но остановка их приема после непродолжительного курса ПВТ у большинства больных ведет к рецидиву болезни. Поэтому главным фактором, определяющим эффективность такого лечения, является его длительность - чем длительнее ПВТ, тем лучше ее отдаленные результаты.

На лечение этими препаратами "ответают" около 80% первичных больных ХГВ, тогда как при лечении препаратами ПЭГ-ИФН этот показатель почти в 2 раза ниже. Более того, "ответ" на лечение этими

препаратами развивается гораздо быстрее и значительно более выражен, чем при лечении ПЭГ-ИФН.

В то же время, эти ПВП, в отличие от препаратов ИФН, в большей или меньшей степени, не лишены одного, но весьма серьезного недостатка - их продолжительное использование может приводить к формированию лекарственной устойчивости ВГВ, которая может стать причиной обострения заболевания. При этом, частота развития устойчивого терапевтического эффекта определяется продолжительностью лечения, однако последняя ограничивается достаточ-

но быстрым формированием устойчивости ВГВ к данному ПВП.

Способность ПВП инцинировать такие мутации выражают с помощью показателя, называемого "генетическим барьером" и определяемого числом мутаций, необходимых для формирования устойчивости к конкретному ПВП. Чем ниже "генетический барьер" препарата, тем быстрее его применение приведет к развитию к нему резистентности ВГВ [16, 23]. Ниже в таблице приведены данные, позволяющие сравнить противовирусную активность и генетический барьер у разных ПВП.

**Таблица. Сравнительная характеристика противовирусных препаратов (по И.Г.Бакунину, 2010)**

Антивирусный препарат	Антивирусная активность	Генетический барьер
Ламивудин	средняя	низкий
Адефовир	средняя	высокий
Телбивудин	высокая	низкий
Энтекавир	высокая	высокий
Тенофовир	высокая	высокий

Значение этого показателя особенно велико потому, что сегодня среди перечисленных выше ПВП выделяют препараты "первой" линии, которые при необходимости (при возникновении резистентности) в процессе ПВТ могут быть заменены на препараты "второй" линии. Возможность такой замены одного ПВП на другой позволяет на протяжении нескольких лет избегать негативных последствий мутационного процесса, лежащего в основе снижения эффективности ПВТ.

Однако, в силу существования возможности развития перекрестной лекарственной устойчивости ВГВ к нескольким ПВП, следует учитывать возможность смены конкретного ПВП. Так, к примеру, ТЕЛ не может использоваться для лечения больных с устойчивостью к ЛАМ и потому должен быть использован на "первой" линии.

Оценивая перспективы применения пероральных ПВП, отметим, что сегодня можно говорить о том, что главным показателем их антивирусной активности является быстрота снижения вирусной нагрузки у пациента, принимающего данный препарат.

Последнее связано с тем, что можно считать установленным, что именно вирусная нагрузка является одним из существенных и независимых показателей отдаленного прогноза ХГВ, т.е. степени риска возникновения рака печени даже при отсутствии ЦП, в том числе, при отсутствии HBeAg и нормальной активности аминотрансфераз, а также вероятности "обратного" развития фиброза печени при достижении авиремии при длительном применении ПВП [24].

Именно поэтому важнейшим направлением профилактики прогрессирования ХГВ до ЦП и даже развития ее рака сегодня считается стойкое подавление вирусной нагрузки путем приема ПВП. При этом, высказано мнение о том, что залогом профилактики резистентности ВГВ к ПВП является максимально быстрое достижение авиремии. В силу этого соображения, принято для лечения больных ХГВ отдавать предпочтение тем ПВП, которые позволяют быстро снизить вирусную нагрузку до неопределяемого уровня [25]. Таковыми являются ЭНТ и ТЕН,

Появление реальной перспективы многолетнего применения пероральных ПВП привело к появлению такой категории, как

"сдерживающая терапия", под которой понимают непрерывный многолетний и часто пожизненный прием ПВП, обеспечивающий долговременную ремиссию ХГВ. Важным достоинством такой терапии является ее способность эффективно предотвращать прогрессию болезни как при HBeAg-положительных, так при HBsAg-негативных вариантах ХГВ, причем на фоне лечения у части больных происходит обратное развитие фиброза [25].

Характеризуя особенности разных групп лекарственных ПВП, нашедших применение для лечения больных ХГВ, нельзя не отметить, что к началу второго десятилетия нашего столетия на основе представления о выраженном клинико-патогенетическом полиморфизме ВГВ-инфекции сложилась доктрина лечения ХГВ, предусматривающая 2 подхода к проведению ПВТ, существенно отличающихся друг от друга не только по продолжительности и спектру применяемых ПВП, но и по конечным целям. Именно поэтому эти подходы называют "стратегиями" ПВТ [26].

Первая стратегия ПВТ, сформировавшаяся еще в 80-е гг XX в, основана на представлении о том, что ВГВ в организме больного ХГВ при ПВТ может в принципе быть уничтожен, а больной излечен. Поэтому эта стратегия направлена на эрадикацию ВГВ из организма и осуществляется посредством введения пациентам на протяжении конкретного (достаточно длительного, но ограниченного) промежутка времени различных препаратов ИФН или Та1.

Вторая стратегия ПВТ строится на данных о том, что полное и достаточно быстрое уничтожение ВГВ возможно лишь у части больных. Поэтому эта стратегия направлена на максимально возможное подавление интенсивности репродукции ВГВ до уровня, обеспечивающего существенное замедление "трансформации" ХГВ в ЦП. Цель данной стратегии - получить как можно более продолжительную клинικο-морфологическую ремиссию заболевания посредством неопределенно длительного многолетнего (возможно, пожизненного) приема ПВП из группы аналогов нуклеозидов [27].

Выбор той или другой стратегии лечения предопределяется целым рядом показателей, характеризующих особенности развития болезни и параметров патологического процесса и особенностей организма, определяющих вероятность достижения ожидаемого результата при использовании каждой из двух стратегий, и в определенной степени зависит от экономических соображений.

Эффективность первой стратегии ПВТ, опыт применения которой насчитывает около 40 лет, может считаться в достаточной степени оцененной. При этом, ее осуществление требует меньших затрат на ныне доступные препараты ИФН, но ее проведение сопряжено с необходимостью регулярно делать инъекции и сопровождается побочными эффектами, порой трудно переносимыми больными.

Терапевтические возможности второй стратегии ПВТ пока оценены лишь частично, а ее применение требует ответов на ряд вопросов в силу того, что отдаленные (10 лет и более) результаты, подтверждающие безопасность длительного приема ПВП, пока не получены. В то же время, вторая стратегия лечения не предполагает периодические инъекции и редко сопровождается тяжелыми побочными действиями, однако ее продолжительное проведение сопряжено с большими финансовыми затратами на постоянное приобретение ПВП.

Кроме того, применение второй стратегии ПВТ уже позволило достичь вполне определенных успехов в лечении ХГВ, и в первую очередь, у тех категорий больных ХГВ, лечение которых с использованием первой стратегии оказалось малоэффективным. В частности, ее проведение позволяет, как минимум, снизить показатели летальности у больных за счет снижения частоты развития прогрессивных форм ХГВ и сокращения риска возникновения рака печени у лиц с непрогрессивными формами ВГВ-инфекции, а также повысить качество жизни пациентов. И, наконец, применение второй стратегии представляется предпочтительным при лечении больных с сопутствующими заболеваниями (например, онкологическими заболеваниями), способными ограничивать применение препаратов ИФН и т.д.

Касаясь же экономических соображений при выборе стратегии лечения, вновь отметим, что стоимость длительной ПВТ, проведенной с использованием оригинальных пероральных ПВП, пока заметно превосходит стоимость ПВТ, проведенной препаратами ПЭГ-ИФН, и во много раз стоимость ПВТ, проведенной генерическими препаратами р-ИФН, которые сегодня не исключены из списка средств, пригодных для лечения больных ХГВ.

Учитывая это обстоятельство, нетрудно согласиться с мнением ведущих специалистов и совпадающей с ним рекомендацией экспертов ВОЗ о том, что при дефиците финансирования лечения больных ХГВ со стороны государства, целесообразно первоначально использовать менее дорогие препараты ИФН, обеспечивающие излечение, как минимум, части пациентов - последние в дальнейшем не будут нуждаться в ПВТ [10, 28]. При этом ПВТ более дорогими пероральными ПВП должна назначаться лишь тем больным, у которых предшествующая ПВТ препаратами ИФН оказалась неэффективной или невозможной, а также больным с противопоказаниями для назначения препаратов ИФН.

Экономическая целесообразность этого подхода состоит в том, что более дорогие ПВП будут использоваться для лечения только тех больных, которых не удалось излечить с использованием менее дорогих ПВП. Это значит, что первоначально должна применяться первая стратегия ПВТ, а после ее завершения - вторая стратегия. Иначе говоря, ПВТ первичных больных ХГВ всегда должна начинаться с назначения препаратов ИФН: ПЭГ-ИФН или р-ИФН [29].

К изложенному выше следует добавить и то, что в настоящее время продолжаются клинические исследования, посвященные оценке эффективности третьей стратегии лечения ХГВ, основанной на применении ПВП с разными механизмами действия, в первую очередь, препаратов ИФН в комбинации с ПВП из группы аналогов нуклеозидов.

Отметим, что еще в середине 90-х гг XX в в целом ряде клинических наблюдений ПВТ, проводимая двумя ПВП, оказалась эффективнее терапии, проводимой теми же

препаратами, но применяемыми в отдельности. Тогда же было показано, что повысить эффективность лечения больных удавалось, используя комбинации двух (р-ИФН и ЛАМ, р-ИФН и Та1, ЛАМ и Та1 и др) или даже трех разных ПВП [11, 27].

Ныне продолжается поиск приемлемых вариантов комбинированного лечения больных ХГВ препаратами ПЭГ-ИФН и ПВП из группы нуклеозидных аналогов. Эти исследования имеют особое значение для разработки программ ПВТ больных, не ответивших на лечение этими ПВП, использованными в режимах монотерапии.

Теоретически целесообразность комбинированного применения разных ПВП из группы аналогов нуклеозидов может ставиться под сомнение из-за того, что все они реализуют свое действие как ингибиторы ОТ ВГВ. Однако перспективность изначального одновременного применения двух и даже трех таких ПВП все еще систематически не исследовалась. При этом есть основания полагать, что применение комбинации 2-х и особенно 3-х ПВП с ранних стадий ХГВ может обеспечить минимизацию риска развития лекарственной устойчивости ВГВ, а при лечении ХГВ, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами ВГВ, может повысить эффективность повторной ПВТ. Эти же комбинации могут оказаться полезными и для начальной терапии у больных ХГВ с декомпенсированным ЦП и после трансплантации печени, так как это обеспечивает минимальный риск развития резистентности и, соответственно, обострения заболевания.

В этом контексте уместно отметить, что в современных международных рекомендациях по лечению больных ХГВ рассматривается возможность, как минимум, добавления второго ПВП в процессе лечения одним ПВП. Так, в частности, рекомендуется при обнаружении резистентности к ЛАМ добавить ТЕН или АДЕ, при резистентности к ТЕЛ1 добавить ТЕН или АДЕ, а при резистентности к АДЕ - добавить второй ПВП, при условии низкого риска возникновения перекрестной резистентности [16, 24].

Изложенное позволяет предполагать, что комбинированная ПВТ больных ХГВ препаратами разного механизма действия несо-

мненно имеет определенные перспективы. Так, большие надежды на принципиальное улучшение ситуации с ПВТ больных ХГВ появились после публикации в 2015 г сообщения австралийцев М.Пеллигрини и Г.Эбертса о том, что при приеме ЭНТ в комбинации с созданным в США противоопухолевым препаратом "биринапант", блокирующим различные ингибиторы апоптоза, частота элиминация ВГВ из организма резко возрастает. Высказывается мысль о том, что вопрос об эффективном лечении хронической, в том числе, интегративной ВГВ-инфекции может быть решен путем применения ПВП в комбинации с агентами, "включающими" апоптоз инфицированных ВГВ клеток [30].

Таким образом, подводя итоги изложенному выше, можно прийти к выводу о том, что за минувшие 40 лет развития методов этиотропной терапии больных ХГВ, удалось достичь существенных успехов и, пользуясь ныне существующим ресурсом средств фармакотерапии, можно оказать помощь значительной части этих больных. Ожидается, что дальнейшие изыскания позволят найти возможности для увеличения доли тех пациентов, которые благодаря ПВТ смогут полностью восстановить свое здоровье.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Саилов М.Д. Вирусные гепатиты / Под ред. М.И. Михайлова, Баку: Билик, 1993, 208 с.
2. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К сорокалетию открытия "австралийского" антигена. // Ж. микробиол.эпидмиол. иммунобиол, 2004, N.5, с.119-124
3. Ferenci P. Historical treatment of chronic hepatitis B and C. // Gut, 1993, p.69-72
4. Koff R. Viral hepatitis. NY.: J.Wiley & Sons, 1978, 242 p.
5. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном / Под ред.М.В.Невского. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.
6. Cantell K. The story of interferon. The up and downs in the life of a scientist. London: World Sci. Publ., 1998, 188 p.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 356 с.
8. Мамедов М.К., Кадырова А.А. О механизмах реализации терапевтического действия ле-

карственных препаратов, используемых для этиотропного лечения больных хроническим вирусным гепатитом С. // Биомедицина, 2015, N.2, с.3-8

9. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ганиев М.М. Современные препараты альфа-интерферонов и их применение в клинической медицине. // Азерб. фармацевтический журнал, 2004, N.2, с.36-39

10. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гидаев А.А., Дадашева А.Э. Нагиева Н.М. Лекарственные препараты рекомбинантного альфа-интерферона в лечении больных хроническим вирусным гепатитом В. Методические рекомендации. Баку, 2015, 31 с.

11. Нагиева Н.М., Дадашева А.Э., Сафарова С.С., Мамедов М.К. Опыт применения задексина и включающих его комбинированных программ лечения больных вирусными гепатитами в Азербайджане. // Здоровье, 2015, N.2, с.147-152

12. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Результаты комбинированного лечения больных хроническим гепатитом В тимозином-альфа1 и ламивудином. // Мир вирусных гепатитов, 2005, N.1, с.9-10

13. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.;

14. Львов Д.К., Шахгильдян И.В. Гепатит В. / Руководство по вирусологии. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013, с.672-681;

15. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Этиотропная терапия СПИД - успехи, проблемы и перспективы. // Биомедицина, 2007, N.2, с.35-40;

16. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЕОТАРМедицина, 2010, 288 с.;

17. Textbook of drug design and discovery. Eds. E. De Clerk et al. NY: CRC Press, 2008, p.393-418

18. Gosselin G. Telbivudin - from discovery of its activity to market drug (Tyzeka, Sebivo) for the treatment of chronic hepatitis B. // Hamdan Med. J., 2014, v.75, p.55-64

19. Tang H., Griffin J., Innaimo S. et al. The discovery and development of a potential antiviral drug, Entecavir, for treatment of chronic hepatitis B. // J.Clin. Transl. Hepatology, 2013, N.1,p.51-58;

20. de Clerk E. Milestones in the discovery of antiviral agents: nucleosides and nucleotides. // Acta Pharmaceut. Sinca B, 2012, v.2, p.536-548

21. de Man R. Safety and efficacy of oral entecavir given in patients with chronic B hepatitis infection. // Hepatology, 2001, v.34, p.578-582

22. Kyin-Hwan K., Nam Do K. Discovery and development of anti-HBV agents and their resistance. // Molecules, 2010, v.15, p. 5878-5908

23. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. Лекарственная резистентность вирусов гепатита В и иммунодефицита человека и методы ее лабораторной индикации. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2009, N.1, с.29-32

24. Бакулин И.Г. Противовирусная терапия хронического гепатита В: состояние проблемы, алгоритмы лечения. // Современные медицинские технологии, 2010, N4, с.76-79

25. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, 2105, 134 p.

26. Мамедов М.К. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В: клинико-патогенетический полиморфизм хронического гепатита В, как причина плюрализма стратегии ведения и лечения больных. // Биомедицина, 2012, N.2, с.3-13

27. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. // Современные достижения азербайдж. медицины, 2012, N.1, с.3-12

28. Wiersma S., McMahon B., Pawlotsky J. et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in

resource-constrained settings: expert panel consensus. // Liver International, 2011, v.31, p.755-761

29. Нагиева Н.М., Мамедов М.К. О перспективах преемственного применения двух стратегий этиотропного лечения больных хроническим гепатитом В. // Биомедицина, 2015, N.4, с.57-58;

30. Lucifora J., Trepo C. Hepatitis: after HCV cure, HBV cure? // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2015, v.13, p.375-378.

#### **SUMMARY**

#### **About drug means for chronic viral hepatitis B etiotropic treatment and its therapeutic action realisation mechanisms**

**M.Mamedov, A.Kadyrova**

The review is summarized basic information reflected development of views to approaches to antiviral therapy of chronic hepatitis B patients and characterised main advantages and lacks of different antiviral drugs applicated for this purpose during 40 last years.

Поступила: 25.12.2015

## **Таргетная терапия рака поджелудочной железы**

**Д.А. Алиев, Р.С. Зейналов, И.Н. Мусаев**  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Во всём мире рак поджелудочной железы (РПЖ) остается основной причиной смерти от злокачественных опухолей - примерно четверть миллиона людей каждый год умирают от этой болезни. Кроме того, в развитых странах мира заболеваемость ежегодно увеличивается примерно на 2%. При первичной диагностике почти у половины пациентов выявляется метастатическая форма заболевания, у 35%- местно-неоперабельное состояние и только лишь 20% больных имеют потенциально резектабельную форму РПЖ. 5-летняя выживаемость больных с РПЖ составляет менее 5%. Все эти неутешительные статистические данные подчеркивают необходимость поиска более эффективных методов лечения на основе таргетной терапии и стратегий, которые могут улучшить качество жизни пациентов.

К настоящему времени, гемцитабин все еще остается основным цитостатиком для лечения пациентов с распространенным РПЖ. Гемцитабин обеспечивает лишь незначительное преимущество в выживаемости больных. Медиана выживаемости пациентов при использовании гемцитабина составляет 5,5-6 месяцев, с 1-летней выживаемостью менее чем 20%. Эффективность гемцитабина подтверждена и при адъювантном лечении. Основные преимущества этого препарата - простота использования, благоприятный профиль токсичности и улучшение клинических симптомов у четверти пациентов.

За последние 10 лет предпринимались попытки улучшить результаты лечения больных РПЖ путем сочетания гемцитабина с другими цитотоксическими агентами, которые так и не увенчались особым успехом.

Только лишь сочетание гемцитабина с производными платины позволило несколько улучшить результаты лечения.

В настоящее время считается, что оптимальное лечение РПЖ может быть основано на исследованиях, направленных на улучшение понимания генетики и биологии данной опухоли, которые тесно связаны с механизмами туморогенеза и образования метастазов.

Эпоха таргетной терапии породила большой интерес в этой области для пациентов с РПЖ. В конце 1990-х, первоначальные исследования были проведены с такими агентами как ингибиторы фarnезилтрансферазы и матриксных металлопротеиназ. Однако, клинические исследования препаратов на их основе не выявило каких-либо положительных результатов.

В начале 2000-х, с появлением таргетных препаратов второго поколения, первые клинические исследования на основе их сочетания с гемцитабином продемонстрировали обнадеживающие результаты. Основными мишенями этих препаратов были рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В настоящее время, с углублением изучения механизмов клеточной регуляции, количество мишеней, на которое направлено действие таргетных препаратов, стало значительно больше.

**EGFR рецепторы.** Семейство рецепторов EGFR состоит из 4 членов: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErbB3/HER3 и ErbB4/HER4. Экспрессию этих белков в небольших количествах находят на цитоплазматической мембране клеток эпителиального происхождения. В нормальных физиологических условиях активация HER-рецепторов контролируется временной невысокой экспрессией их лигандов. Основными лигандами для EGFR являются EGF и трансформирующий  $\alpha$ -фактор роста (TGF- $\alpha$ ). Фосфорилирование рецептора при его связывании с лигандами и активации приводит к запуску различных сигнальных путей, включающих фосфатидилинозитол-3-киназу, Src, MAPK, STAT, которые запускают деление, выживаемость, подвижность, инвазию и метастазирование клеток [43]. При трансформации клеток про-

исходит усиление синтеза этих белков и увеличение количества рецепторов на поверхности клеток (гиперэкспрессия). Кроме того, часто находят изменения в гене EGFR (мутации, делеции и перестановки). Эти изменения приводят к повышению активности рецептора, что может запускать развитие и прогрессирование РПЖ. Экспериментальные исследования позволили выявить, что активация EGFR играет важную роль в усилении пролиферации опухолевых клеток, стимуляции ангиогенеза, метастазирования и резистентности к химиотерапии и лучевой терапии, а также ингибировании апоптоза.

Гиперэкспрессия EGFR и его лиганда EGF часто встречается при РПЖ. Так, гиперэкспрессия EGFR встречается в 55% случаев эндокринного РПЖ [7]. Цитоплазматическая гиперэкспрессия EGFR в инвазивном компоненте опухоли (62%) встречается чаще, чем во внутрипротоковом (25%). Мембранная гиперэкспрессия EGFR, наоборот, встречается во внутрипротоковой части чаще, чем в инвазивной (54% и 14% соответственно) [39]. Кроме того, гиперэкспрессия EGFR значительно чаще встречается при метастатическом РПЖ и ассоциирована с сокращением продолжительности жизни больных РПЖ [37]. Так, по данным Fujita et al., высокая экспрессия EGFR в опухолевой ткани больных РПЖ коррелирует с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости.

Другим частым молекулярным процессом при РПЖ является активация онкогена Kras, которая встречается более чем в 90% случаев РПЖ. Ген *ras* кодирует белок, связанный с мембраной клеток, молекулярной массой 21 кДа. Этот белок вовлечен в передачу сигналов от рецептора EGFR внутрь клетки на ядро, которые активируют пролиферацию клеток и повышение миграционных способностей клеток. Активация онкогена Kras — важный молекулярный процесс при РПЖ. Примерно в 80—90% случаев РПЖ в гене Kras находят точковые мутации кодонов 12, 13 и 61 [2]. Эти мутации приводят к синтезу конститутивно активированной формы белка KRas, который подает внутрь клетки неконтролируемые сигналы, активирующие рост. При РПЖ мутации в гене возникают на ран-

них стадиях канцерогенеза, и выживаемость у таких больных значительно хуже, чем у больных с Kras «дикого типа». Кроме мутаций у больных РПЖ часто встречается амплификация гена Kras.

Цетуксимаб представляет собой химерное антитело, которое связывается с EGFR. Доклинические исследования показали, что цетуксимаб уменьшает клеточную пролиферацию и фосфорилирование EGFR, блокируя связывание белка адаптера Grb2 с EGFR при активации EGF [11]. Morgan et al. сообщили, что цетуксимаб в сочетании с гемцитабином продемонстрировали эффективность на ксенографтах РПЖ [23]. Однако, последующие клинические исследования цетуксимаба в сочетании с гемцитабином, или гемцитабин/цисплатин, не показали реальных улучшений результатов [5,27,28]. Так, по данным SWOG, в III фазе исследования гемцитабин+цетуксимаб против монотерапии гемцитабином медиана общей выживаемости составила 6,3 мес., а выживаемость без прогрессирования - 3,4 мес. в группе комбинированной терапии, против 5,9 мес. и 3 мес., соответственно, в группе гемцитабина [27]. Кроме того, цетуксимаб был использован в комбинации с капецитабином, лучевой терапией и иксабепилоном во второй фазе клинических исследований. Здесь также не было отмечено очевидного улучшения [3,30]. В настоящее время проводится ряд клинических исследований с использованием комбинаций цетуксимаба+иринотекан или оксалиплатин и цетуксимаб+эверолимус+ капецитабин.

Другими антителами к EGFR являются панитумумаб, матузумаб и нимотузумаб. Проведено несколько доклинических и клинических исследований с использованием этих антител [15,32,36]. Так, по данным Dan Su et al., клинический эффект при использовании нимотузумаба в сочетании с гемцитабином наблюдался в 55,6% случаев с медианой общей выживаемости 9,3 мес. и 1-летней выживаемостью 38,9%.

**HER2/ErbB2 рецепторы.** HER2/ErbB2 - член семейства EGFR. Амплификация гена рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и его гиперэкспрессия выявляются примерно в 20-60% случаев РПЖ

[10,16,29]. Гиперэкспрессия HER2 встречается во внутрипротоковом компоненте опухоли чаще, чем в инвазивном компоненте. У больных с гиперэкспрессией EGFR в цитоплазме чаще определяется III степень злокачественности и короче период до прогрессирования [39]. Не обнаружено связи гиперэкспрессии HER2 с различными клинико-патологическими характеристиками опухоли (возрастом, полом больных, расположением, размером) [44]. Однако, частота гиперэкспрессии HER2 увеличивается с прогрессированием стадии болезни [31,44]. Полученные данные свидетельствуют, что дисрегуляция сигнального пути EGFR часто ассоциирована с развитием и прогрессированием РПЖ. Ингибирование сигнальных путей EGFR и его нижележащих эффекторов может играть значительную роль для выбора эффективной терапии РПЖ.

Трастузумаб является гуманизированным антителом к рецепторам HER2. Доклинические исследования с использованием этого антитела показали значительное торможение роста клеточных линий РПЖ. Однако, клинические исследования трастузумаба не привели к улучшению результатов лечения данной патологии. Комбинация трастузумаба с капецитабином при метастатическом РПЖ у 23,5% больных улучшила выживаемость без прогрессирования на 12 недель и медиану общей выживаемости на 7,0 месяцев [9].

Другое рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к HER2 пертузумаб был также использован для лечения солидных опухолей, в том числе и РПЖ. При использовании пертузумаба у двух больных РПЖ был получен частичный ответ, при этом у одного пациента эффект продержался 15,3 мес [1]. В настоящее время продолжается исследование фазы II с использованием этого антитела вместе с эрлотинибом.

Кроме перечисленных выше 2 основных групп, имеется еще несколько поверхностных и трансмембранных групп рецепторов, оказывающих влияние на регуляцию клеток РПЖ: Death receptor 5, рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R), мезотелин, MUC1, РЭА. Эти рецепторы выявлены в последние годы и в настоящее время активно проводятся клинические исследования пер-

вой и второй фазы препаратов, влияющих на данные рецепторы.

**Death receptor 5** принадлежит к большому семейству рецепторов фактора некроза опухоли. В настоящее время активными гуманизированными антителами к Death receptor 5, проходящими клинические исследования, являются тигатузумаб (Tigatuzumab), конатумумаб (Conatumumab), апомаб (Aptomab).

**IGF-1R**- трансмембранный рецептор тирозинкиназы, гиперэкспрессия которого выявлена в клетках РПЖ. Cixutumumab - человеческое IgG1 антитело к IGF-1R находится во второй фазе клинических исследований в сочетании с гемцитабином и эрлотинибом. В стадии преclinical исследований находятся еще 2 препарата из этой группы.

Гуманизированное анти-CEA антитело лабетузумаб также продемонстрировало эффективность в преclinical испытаниях.

**VEGF рецепторы.** При РПЖ наблюдается высокая частота экспрессии ангиогенных факторов. Так, экспрессию VEGF находят в 71-89% случаев, основного фактора роста фибробластов (bFGF)- в 61%, тимидинфосфорилазы (ТФ)- в 57% случаев РПЖ [33]. Данные о связи экспрессии ангиогенных факторов с количеством микрососудов в опухоли, клинико-морфологическими особенностями больных и прогнозом заболевания противоречивы. В некоторых работах наблюдается статистически значимая корреляция между экспрессией VEGF (в отличие от bFGF или ТФ) и количеством микрососудов в опухоли [17,24]. В других исследованиях связь между VEGF и количеством микрососудов не обнаружена [18]. Нет статистически значимой корреляции между экспрессией VEGF и клинико-патологическими особенностями опухоли (возраст, пол, уровень СА19-9, размер опухоли, локализация, дифференцировка опухоли и стадия болезни) [19]. У больных с высокой экспрессией VEGF и bFGF продолжительность жизни короче, чем у больных с низкой экспрессией. Медиана продолжительности жизни больных с экспрессией VEGF составляет 9,5 мес, а без экспрессии белка- 26,4 мес [12]. В других исследованиях экспрессия VEGF не ассоциировалась с продолжительностью жизни

больных [19]. При многофакторном анализе выявлена связь между гиперэкспрессией VEGF и наличием метастазов в печени. У больных с опухолями, характеризующимися высокой или средней экспрессией VEGF, отмечено статистически значимое уменьшение продолжительности жизни по сравнению с таковой у больных с низкой экспрессией VEGF [33].

Другим важным ангиогенным фактором при РПЖ является циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Существует две основных изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)- фермента, участвующего в синтезе простагландинов, стимуляторов роста клеток [6]. ЦОГ-1- конститутивно синтезируемый фермент, участвующий в некоторых нормальных физиологических процессах. ЦОГ-2, наоборот, является индуцибельным ферментом и обычно отсутствует в большинстве нормальных тканей. Его синтез, как правило, стимулируется цитокинами, факторами роста и другими при воспалительных процессах и канцерогенезе. Экспрессия ЦОГ-2 увеличивается при различных типах опухолей, включая РПЖ.

Иммуногистохимические исследования позволили выявить, что экспрессия ЦОГ-2 встречается при 47-75% РПЖ, и эта экспрессия намного выше, чем в окружающих нормальных тканях [26,42]. Имеется положительная корреляция между мутациями Kras и уровнем ЦОГ-2, так как активированный белок KRas увеличивает стабильность мРНК ЦОГ-2.

Эндокринные опухоли ПЖ с высокой экспрессией ЦОГ-2 обычно большого размера, с выраженным полиморфизмом, с высокой митотической активностью [25]. Эти опухоли чаще экспрессируют гормоны (гастрин, серотонин, кальцитонин). Экспрессия ЦОГ-2 в первичной опухоли является неблагоприятным фактором прогноза появления метастазов [42].

Усиленный ангиогенез и высокая частота экспрессии ангиогенных стимуляторов при РПЖ была одной из причин начала клинических испытаний эффективности ингибиторов ангиогенеза для лечения метастатического РПЖ. Однако они не дали многообещающих результатов.

Бевацизумаб- рекомбинантное моноклональное антитело против VEGF, изучен в клинических испытаниях I фазы у 48 больных. Медиана продолжительности жизни составила 15,7 мес, годовая выживаемость- 65% без значительного увеличения токсичности. Больные получали гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней) и бевацизумаб (10 мг/кг, после гемцитабина на 1-й и 15-й дни) [13]. Частичная ремиссия обнаружена у 21% больных и стабилизация болезни- у 46%; 6-месячная выживаемость составила 77%. Медиана общей продолжительности жизни достигала 8,8 мес. Токсичность 3-4-й степени включала гипертензию (19%), тромбозы (13%), перфорацию кишечника (8%) и кровотечения (2%). Однако в исследовании CALGB80303 при добавлении бевацизумаба к гемцитабину не достигнуто увеличения выживаемости больных метастатическим РПЖ по сравнению с таковой при добавлении плацебо [14].

Использование другого препарата- сорафиниба — ингибитора рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и VEGF- в комбинации с гемцитабином также не позволило увеличить продолжительность жизни больных [41].

**Малые молекулы ингибиторы тирозинкиназы.** В клетках РПЖ в активном состоянии обнаружено большое количество киназ, включая рецепторные тирозинкиназы и нерцепторные киназы. Ингибирование этих киназ с использованием малых молекул в настоящее время является важным подходом в лечении РПЖ. Многие ингибиторы тирозинкиназы в сочетании с другими препаратами были протестированы в ходе различных исследований.

Эрлотиниб (малая синтетическая молекула- ингибитор EGFR) является наиболее изученной в лечении РПЖ малой молекулой. Наиболее интересными оказались результаты исследования III фазы с использованием комбинации эрлотиниб+гемцитабин против монотерапии гемцитабином у 569 пациентов с неоперабельным, местно-распространенным или метастатическим РПЖ. Медиана выживаемости в группе комбинированной терапии была 6,2 мес. против 5,9 мес. в группе гемцитабина. В первой группе 1-

летняя выживаемость и выживаемость без прогрессирования была 23% и 3,7 мес. во второй группе 17% и 3,5 мес., соответственно [22]. Эрлотиниб в сочетании с гемцитабином значительно улучшил общую выживаемость для пациентов моложе 65 лет [40]. У пациентов с выраженными проявлениями кожной сыпи во время лечения эрлотинибом общая выживаемость оказалась выше [20,21].

Сочетание эрлотиниба с капецитабином не привело к существенному улучшению результатов лечения [4]. Комбинация эрлотиниб (150 мг в день) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 21 дней) не продемонстрировала особого клинического эффекта у больных гемцитабином-резистентным РПЖ.

Добавление gefитиниба (малой синтетической молекулы- ингибитора EGFR) к гемцитабину увеличивала общую продолжительность жизни, выживаемость без прогрессирования и годовую выживаемость больных по сравнению с применением гемцитабина самостоятельно (медиана продолжительности жизни 6,24 мес по сравнению с 5,91 мес;  $p=0,038$ ; время до прогрессирования 3,75 и 3,55 мес;  $p=0,004$ ; годовая выживаемость 23 и 17%;  $p=0,03$ ). Результаты исследования II фазы подтвердили, что добавление gefитиниба к гемцитабину также увеличивает медиану продолжительности жизни и годовую выживаемость [8].

Ингибитор VEGFR пазопаниб вместе с паклитакселом был включен в I фазу исследований. Из 26 пациентов, включенных в исследование (17 пациентов получили пазопаниб 800 мг в день с еженедельным паклитакселом в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>), у 6(23%) пациентов был частичный ответ, а у 15(58%) стабилизация заболевания [38]. Другой ингибитор VEGFR акситиниб в сочетании с гемцитабином во II фазе исследования на 103 больных неоперабельных, локально- распространенным или метастатическим РПЖ показал незначительное различие в медиане общей выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабином (6,9 мес. против 5,6 мес.). Этот препарат в настоящее время тестируется в исследовании III фазы [34].

Иматиниб (400 мг в день), ингибитор PDGFR, в рамках I фазы клинических иссле-

дований применялся в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином. В исследование были включены 26 пациентов метастатическим РПЖ. У 2 из 26 пациентов отмечался частичный ответ и у 11 была стабилизация заболевания. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 4,6 и 5,7 месяцев, соответственно [35].

mTOR ингибиторы, ингибиторы каскада Raf/MEK/ERK, мультикиназные ингибиторы находятся на различных этапах предклинических и клинических исследований при лечении РПЖ.

Еще одним перспективным направлением является изучение процессов, происходящих в строме поджелудочной железы, создание препаратов, нацеленных на строму опухоли и изучение их клинической эффективности.

Кроме того, в настоящее время большое внимание уделяется исследованиям, направленным на преодоление лекарственной резистентности (TMS1 demethylation agent, Notch signal pathway inhibitors), иммунотерапии и генной терапии РПЖ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Несмотря на прогресс в лечении большинства солидных опухолей, успехи лекарственной терапии РПЖ в настоящее время остаются весьма скромными. Химиотерапия достигла своего плато и на сегодняшний день ни один из химиотерапевтических режимов не является эталоном в лечении местно-распространенного и метастатического РПЖ. За последние годы было оценено более 33 рандомизированных исследований с участием 6026 больных. Сравнение симптоматического лечения и химиотерапии выявило преимущество последней с точки зрения продолжительности жизни: риск смерти снизился на 36%. Из препаратов таргетной терапии для лечения РПЖ в настоящее время обосновано только применение эрлотиниба. Комбинация гемцитабина с эрлотинибом приводит к незначительному увеличению сроков жизни, но при этом существенно возрастает стоимость лечения и усиливается токсичность.

Невысокие результаты приведенных выше исследований по комбинированию гемцитабина с таргетными агентами подтверждают теорию о сложности канцерогенеза РПЖ.

По-видимому, для реализации противоопухолевого эффекта недостаточно подавления только одного звена патогенетического пути. Усилия, направленные на блокирование преобладающей мутации, и использование одного препарата у всех пациентов скорее всего не приведут к получению хорошего ответа в общей когорте больных. Знания, основанные на множественности генетических мутаций, приводящих к развитию опухоли, должны стать стимулом для создания многоцелевых таргетных препаратов. Необходимо разрабатывать мультимодальный подход к лечению этого заболевания. Наиболее перспективным направлением целевой терапии РПЖ следует считать изучение эффективности PARP-ингибиторов, ингибиторов сигнального пути PI3K-Akt, выявление мишеней и антагонистов к ним в микроокружении опухоли. При этом необходимо учитывать экономическую доступность терапии, оценивая сопоставимость финансовых затрат на лечение и получаемый клинический эффект.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Agus D.B., Gordon M.S., Taylor C. et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer // *J. Clin. Oncol.*, 2005, v.23, p.2534-43.
2. Almoguera C., Shibata D., Forrester K. et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes // *Cell*, 1988, v. 53, p.549-554.
3. Berlin J., Catalano P., Feng Y. et al. ECOG 2204: An intergroup randomized phase II study of cetuximab (Ce) or bevacizumab (B) in combination with gemcitabine (G) and in combination with capecitabine (Ca) and radiation (XRT) as adjuvant therapy (Adj Tx) for patients (pts) with completely resected pancreatic adenocarcinoma (PC) // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28
4. Boeck S.H., Vehling-Kaiser U., Waldshmidt D. et al. Gemcitabine plus erlotinib (GE) followed by capecitabine (C) versus capecitabine plus erlotinib (CE) followed by gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APC): A randomized, cross-over phase III trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28
5. Cascinu S., Berardi R., Labianca R. et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multi-centre, phase II trial // *Lancet Oncol.*, 2008, v.9, p.39-44.

6. Demaria S., Pikarsky E., Karin M. et al. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy // *J. Immunother.*, 2010, v. 33, N 4, p.335-351.
7. Fjallskog M. L., Lejonklou M. H., Oberg K. E. et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors // *Clin. Cancer Res.*, 2003, v. 9, N 4, p.1469-1473.
8. Fountzilas G., Murray S., Xiros N. et al. Gemcitabine (G) combined with Gefitinib in patients with inoperable or metastatic pancreatic cancer. A phase II trial // *J. Clin. Oncol.*, 2007, v.25, N 18. p. 15-16.
9. Geissler M., Hofheinz R., Meoehler M.H. et al. Trastuzumab and capecitabine in patients with HER2-expressing metastatic pancreatic cancer: A multicenter phase II study of the German AIO Pancreatic Cancer Group (AIO PK-0204) // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28
10. Hermanova M., Lukas Z., Nenutil R. et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in invasive ductal carcinomas of the pancreas and pancreatic intraepithelial neoplasms and the relationship to the expression of p21(WAF1/CIP1) // *Neoplasma.*, 2004, v.51, N 2, p. 77-83.
11. Huang Z., Buchsbaum D.J., Raisch K.P. et al. Differential responses by pancreatic carcinoma cell lines to prolonged exposure to Erbitux (IMC-C225) anti-EGFR antibody // *J Surg Res.*, 2003, v.111, p.274-83.
12. Ikeda N., Na-kajima Y., Sho M. et al. The association of K-ras gene mutation and vascular endothelial growth factor gene expression in pancreatic carcinoma // *Cancer*, 2001, v. 92, N 3, p. 488-499.
13. Kindler H. L., Friberg G., Singh D. A. et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.*, 2005, v.23, N 31, p.8033-8040.
14. Kindler H. L., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. Cancer and Leukemia Group B A double blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): a preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 80303 // *J. Clin. Oncol.*, 2007, v. 25, N18, p.4508.
15. Kleespies A., Ischenko I., Eichhorn M.E. et al. Matuzumab short-term therapy in experimental pancreatic cancer: prolonged antitumor activity in combination with gemcitabine // *Clin Cancer Res.*, 2008, v.14, p.5426-36.
16. Koka V., Potti A., Koch M. et al. Role of immunohistochemical identification of Her-2/neu and detection of variability in overexpression in pancreatic carcinoma // *Anticancer Res.*, 2002, v.22, N 3, p.1593-1597.
17. Kuwahara K., Sasaki T., Kuwada Y. et al. Expressions of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with clinicopathologic parameters and patient survival // *Pancreas*, 2003, v.26, N 4, p.344-349.
18. La Rosa S., Uccella S., Finzi G. et al. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in digestive endocrine tumors: correlation with microvessel density and clinicopathologic features // *Hum. Pathol.*, 2003, v.34, N 1, p.18-27.
19. Lim Y. J., Lee J. K., Park C. K. et al. Prognostic value of VEGF in human pancreatic ductal adenocarcinoma // *Korean J. Intern. Med.*, 2004, v. 19, N 1, p.10-14.
20. Manzano J., Rivera F., Galan M. et al. A phase II, open label study to evaluate the relationship between skin rash and survival in patients with unresectable and/or metastatic pancreatic cancer treated with erlotinib combined with gemcitabine // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28
21. Milella M., Vaccaro V., Sperduti I. et al. Phase II study of erlotinib (E) combined with fixed dose-rate gemcitabine (FDR-Gem) as first-line treatment for advanced adenocarcinoma of the pancreas (PDAC) // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28
22. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.*, 2007, v.25, p.1960-6.
23. Morgan M.A., Parsels L.A., Kollar L.E. et al. The combination of epidermal growth factor receptor inhibitors with gemcitabine and radiation in pancreatic cancer // *Clin Cancer Res.*, 2008, v.14 p.5142-9.
24. Niedergethmann M., Hildenbrand R., Westbrock B. et al. High expression of vascular endothelial growth factor predicts early recurrence and poor prognosis after curative resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas // *Pancreas*. 2002, v.25, N 2, p.122-129.
25. Ohike N., Morohoshi T. Immunohistochemical analysis of cyclo-oxygenase (COX)-2 expression in pancreatic endocrine tumors: association with tumor progression and proliferation // *Pathol. Int.*, 2001, v. 51, N 10. p. 770-777.
26. Okami J., Yamamoto H., Fujiwara Y. et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas // *Clin. Cancer Res.*, 1999, N 5, p.2018-2024.
27. Philip P.A., Benedetti J., Corless C.L. et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced

pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205 // *J Clin Oncol.*, 2010, v.28, p.3605-10.

28. Philip P.A., Goldman B.H., Ramanathan R.K. et al. SWOG S0727: A randomized phase II trial of combination gemcitabine plus erlotinib plus IMC-A12 (cixutumumab) versus gemcitabine plus erlotinib as first-line treatment in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer // *J Clin Oncol.*, 2010, v.28

29. Potti A., Ganti A. K., Tendulkar K. et al. HER-2/neu and CD117 (C-kit) overexpression in hepatocellular and pancreatic carcinoma // *Anticancer Res.*, 2003, v. 23, N 3B, p. 2671-2674.

30. Rocha Lima C.S., Lin E.H., Kim G. et al. Phase II trial of ixabepilone (IXA) plus cetuximab (C) as first-line therapy for advanced pancreatic carcinoma (PC) // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28

31. Safran H., Steinhoff M., Mangray S. et al. Overexpression of the HER-2/neu oncogene in pancreatic adenocarcinoma // *Am. J. Clin. Oncol.*, 2001, v. 24, N 5, p. 496-499.

32. Saif M.W., Peccerillo J., Potter V. Successful re-challenge with panitumumab in patients who developed hypersensitivity reactions to cetuximab: report of three cases and review of literature // *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2009, v. 63, p.1017-22.

33. Seo Y., Baba H., Fukuda T. et al. High expression of vascular endothelial growth factor is associated with liver metastasis and a poor prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma // *Cancer*, 2000, v. 88, p.2239-2245.

34. Spano J.P., Chodkiewicz C., Maurel J. et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study // *Lancet*, 2008, v.371, p.2101-8.

35. Starling N., Hawkes E.A., Chau I. et al. A dose-escalation study of gemcitabine (Gem) plus oxaliplatin (Ox) in combination with imatinib in patients (pts) with gemcitabine-refractory advanced pancreatic adenocarcinoma (PC) // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28

36. Strumberg D., Schultheis B., Scheulen M.E. et al. Phase II study of nimotuzumab, a humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Invest New Drugs*. 2010

37. Talar-Wojnarowska R., Malecka-Panas E. Molecular pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma: potential clinical implications // *Med. Sci. Monit.*, 2006, N 2, p 186-193.

38. Tan A.R., Dowlati A., Jones S.F. et al. Phase I study of pazopanib in combination with weekly paclitaxel in patients with advanced solid tumors // *Oncologist.*, 2010, v.15, p.1253-61.

39. Ueda S., Ogata S., Tsuda H. et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma // *Pancreas*. 2004, v.29, N 1, p.1-8.

40. Vickers M.M., Powell E.D., Asmis T.R. et al. Comorbidity and overall survival (OS) in patients with advanced pancreatic cancer (APC): Results from NCIC CTG PA.3-A phase III trial of erlotinib plus gemcitabine (E+G) versus gemcitabine (G) alone // *J. Clin. Oncol.*, 2010, v.28

41. Wallace J. A., Locker G., Nattam S. et al. Sorafenib (S) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium // *J. Clin. Oncol.*, 2007, v. 25, N 18, p.4608.

42. Wang H. X., Chen Q. K. Expression and significance of cyclo-oxygenase-2 in human pancreatic carcinomas // *Ai. Zheng.*, 2003, v. 22, N 6, p. 649-652.

43. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signalling mechanisms and therapeutic opportunities // *Eur. J. Cancer*, 2001, v.37, N 4, p.3-8.

44. Zhang L., Yuan S. Z. Expression of c-erbB-2 oncogene protein, epidermal growth factor receptor, and TGF-beta1 in human pancreatic ductal adenocarcinoma // *Hepatobil. Pancreat. Dis. Int.*, 2002, v. 1, N 4, p.620-623.

## SUMMARY

### Targeted therapy pancreatic cancer

**J.A. Aliyev, R.S. Zeynalov, I.N. Musayev**

National Center of Oncology, Baku

Worldwide, pancreatic cancer (PCa) remains the leading cause of death from malignant tumors - about a quarter of a million people die each year from this disease. Also, in the developed world increases yearly incidence of about 2%. These disappointing statistics underline needed-Bridges search for more effective methods of treatment based on targeted therapies, and strategies that can improve the quality of life of patients.

Поступила: 15.01.2016

## Современные данные о минеральном составе, структуре и свойствах твердых зубных тканей

Р.М. Ахмедбейли

*Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра терапевтической стоматологии*

Современные методы и технологии (метод рентгеноструктурного анализа, метод трансмиссионной и сканирующей микроскопии, метод нейтронной активации и атомной абсорбции, радиоизотопный метод, метод инфракрасной спектроскопии) позволили значительно изучить и дополнить данные о составе, структуре, свойствах эмали и дентина зубов, а также ротовой жидкости, играющей определенную роль в их резистентности [1,2].

По данным авторов эмаль интактного зуба состоит из 1% влаги и 99% сухого остатка, образуемого неорганическим субстратом (93%) и органическими веществами (6%). Эмаль молочных зубов содержит минеральных веществ 87%, органических веществ 2% и воды 11% [3,4].

Минеральную основу эмали составляют кристаллы апатитов: гидроксиапатита (75%), карбонатапатита (19%), хлорапатита (4,4%), фторапатита (0,66%). Менее 2% массы зрелой эмали составляют минералы неапатитной формы, встречающиеся в виде фосфорнокислотного кальция, дикальцифосфата, ортокальцифосфата. Соотношение Ca/P-1,67 соответствует идеальному соотношению, но ионы Ca могут замещаться на близкие по свойству химические элементы Ba, Sr, Mg, при этом снижая соотношение Ca к P до 1,33, что способствует уменьшению резистентности эмали и изменению свойств апатита. В природе встречаются гидроксиапатиты с соотношением Ca/P от 1,33 до 2,0. В результате замещения гидроксильных групп гидроксиапатита Ca(PO)(OH) на фтор образуется фторапатит Ca(PO)F, который по прочности и кислотоустойчивости превосходит гидроксиапатит [5].

В состав эмали и дентина входят ряд макро- и микроэлементов (кальций, фосфор, фтор, йод, медь, магний, стронций, железо, калий, натрий, магний, марганец, фосфор,

алюминий, стронций, серебро, селен, олово, хром) [6,7].

Микроэлементы могут быть составной частью протеидов и составной частью кристаллов апатита ткани зубов. В первом случае они выполняют роль активных центров ферментов синтеза белков и процессов обмена в ткани. Во втором случае, включаясь в кристаллическую решетку апатита, они изменяют физико-химическое состояние его, в частности, включаясь в кристаллическую решетку протеин-апатита, и изменяют его растворимость. Микроэлементы могут проявлять свое действие на процессы минерализации и деминерализации зубной ткани в норме и патологии [8].

При изучении минерального состава эмали и дентина постоянных зубов человека различного возраста, пола и кариозного индекса DMFT, выявили, что в эмали концентрация макроэлементов кальция, фосфора, а также калия выше, чем в дентине, и, наоборот, магния в дентине выше, чем в эмали. При определении состава эмали и дентина методом нейтронной активации (Neutron Activation Analysis- NAA) содержание Ca в эмали составило 37,1 вес.%, Mg- 0,39 вес.%, Na- 0,72 вес.%, Cu- 11,9 ppm, в дентине- Ca- 26,9 вес.%, Mg- 0,74 вес.%, Na- 0,72 вес.%, Cu- 7,1 ppm; при определении методом атомной абсорбции (Atomic Absorption Spectrophotometry- AAS) содержание Ca в эмали составило 36,3 вес.%, Mg- 0,32 вес.%, Na-0,72 вес.%, Cu- 8,1 ppm, в дентине- Ca- 27,6 вес.%, Mg- 0,76 вес.%, Na- 0,64 вес.%, Cu-7,3 ppm. Кроме этих элементов изучено содержание фтора, йода, железа, алюминия, селена, марганца, цинка, стронция, кобальта. Определена зависимость макро- и микроэлементного состава эмали и дентина с возрастом, полом, кариозным индексом [9].

Е.Lakomaa et al. [28] исследовали концентрацию 12 элементов в эмали и дентине

временных и постоянных зубов. Na, Cl, Al, Mn, Ca и P были определены методом нейтронной активации, K, Mg, Zn, Cu и F-методом атомной абсорбции и F-фторселективным методом. Большинство элементов было представлено в более высокой концентрации в эмали, чем в дентине: Mg, напротив, в дентине было больше. По сравнению с постоянными зубами, молочные зубы содержат больше K и Mn в эмали, и K и Mg в дентине, но меньше Na и Zn в эмали. Разница в уровне содержания элементов в зубах, полученных у лиц, проживающих в шести различных местностях Финляндии, была определена по F, Cl, K, Zn, Na и Mn. Содержание F, Cu и Mn в зубах этих людей было значительно ниже, по сравнению с аналогичными, полученными вне Финляндии: причина в типичной финской диете, где содержание Fe и Cu традиционно низко, а потому железодефицитная анемия обычная проблема в Финляндии.

Методом рентгеноструктурного микроанализа провели ультраструктурный анализ послойного качественного и количественного распределения макро- и микроэлементов в твердых тканях временных и только прорезанных постоянных зубов. Исследовали Ca, P, Mg и Cu. Анализ продемонстрировал высокое содержание Ca и P, гомогенное послойное распределение этих элементов во временных зубах. В постоянных зубах минеральные компоненты в виде гранул определялись в зонах приграничных дентинным тубулам (канальцам) [10].

Степень минерализации эмали зависит от содержания в ней основных элементов: кальция и фосфора. Так, в стандартном фторапатите кальция содержится 39,7%, фосфора- 18,4%. В эмали непрорезавшегося зуба кальций присутствует в концентрации 37,5%, фосфор -18,5%. В эмали кариесрезистентного зуба определяется кальция 38,0%, фосфора- 19,6%, а в эмали кариесвосприимчивого зуба- соответственно 37,3 и 18,7% [11].

С помощью нейтронно-активационного анализа и атомно-абсорбционной спектроскопии определено, что в эмали содержится кальция- 37,1%, фосфора- 18,1%, магния- 0,39%, натрия- 0,72%, хлора- 0,28%,

калия- 0,03%. Количество кальция и фосфора уменьшается по направлению от поверхностного слоя эмали к эмалево-дентинной границе [12].

Основные компоненты эмали (кальций, фосфор) на различных поверхностях эмали накапливаются неравномерно: на гладких поверхностях- наибольшее количество в первый год после прорезывания, а в области фиссур - через 1-3 года после него [13].

Минерализация постоянных зубов выражена в большей степени, чем временных, но как во временных, так и постоянных зубах существует градиент минерализации от внутреннего к наружным слоям [14].

Другие авторы [15] изучали минеральный состав временных зубов детей, потребляющих обычную и фторированную соль. Выявлено постоянное присутствие в твердых тканях временных зубов кальция, фосфора, кремния, углерода, натрия, хлора, хрома, железа, цинка, алюминия и титана. В незначительных количествах и не во всех исследуемых точках обнаружены сера, магний, марганец, медь и мышьяк. Процентное содержание макро- и микроэлементов в поверхностном и подповерхностном слоях эмали временных зубов детей, получающих обычную соль, выявили соответственно кальция в резцах 41,57% и 36,18%, в клыках- 60,86% и 59,92%, в молярах- 59,09 и 59,73%; фосфора в резцах- 22,15% и 19,09%, клыках- 26,48% и 27,29%, молярах- 28,0% и 24,05%, кальций-фосфорное соотношение составляло в резцах- 1,88, клыках- 2,29, молярах эмаль резцов содержала кальций и фосфор в меньшем количестве, однако содержание микроэлементов, имеющих значение в фосфорно-кальциевом обмене (магний, марганец, медь), обмене белков (углерод, сера) и витаминов (цинк, марганец, медь), было более высоким, чем в эмали клыков и моляров. Содержание таких химических элементов как хлор, кремний, углерод, железо, магний, цинк и титан было значительно выше в резцах. В эмали моляров обнаружено более высокое содержание хрома, серы, алюминия. В эмали клыков процентное содержание углерода, титана, кремния, хлора, цинка было более низким, чем в резцах и молярах.

Употребление фторированной соли в течение четырех лет способствовало повышению кальция в резцах до 73,21% и 70,93%. В клыках и молярах детей содержание кальция осталось на прежнем уровне. Содержание фосфора стало в эмали резцов - 24,38% и 22,73%, ниже в эмали клыков - 24,19 и 22,85% и моляров - однако различия статистически не были достоверны. По мнению исследователей [16], не абсолютное содержание того или иного микроэлемента определяет устойчивость зубов к кариесу, а оптимальное соотношение концентраций макро- и микроэлементов. В зависимости от того, какие микроэлементы включены в ткань зуба, возникает более или менее прочная связь белка.

При изучении различия в содержании микроэлементов в эмали временных и постоянных зубов отмечено, что молибден, литий, барий, хром, алюминий, фтор в незначительно большем количестве обнаруживаются в эмали постоянных зубов, а медь, ванадий, кадмий – в эмали временных зубов. Одни элементы накапливаются органическим матриксом во время формирования эмали, другие кумулируются на поверхности эмали в течение жизни. Содержание этих элементов в твердых тканях зуба зависит от окружающих (вода и пища) факторов [17].

Многие исследования посвящены содержанию фтора в эмали и дентине зубов [18]. Содержание фтора в твердых тканях зубов значительно варьирует и противоречивы. Имеется существенная разница в уровне содержания F в количестве 104,6 ppm в эмали и 175,6 ppm в дентине. Содержание F в дентине в 1,7 раза выше, чем в эмали.

Установлено, что в поверхностных слоях эмали фтор содержится в больших количествах, чем в нижележащих слоях. У лиц, потребляющих воду с содержанием 0,1-0,3 мг/л фтора, концентрация фтора в эмали была определена методом дисперсии двойного лучепреломления и составила только 0,502-0,525 вес.% [19].

Фтор способствует адсорбции ионов кальция и фосфора на поверхности эмали. Основанием для этого вывода послужили работы по изучению минерализующей

активности зубных паст с добавлением фторида и без него [15]. Согласно результатам исследования, минерализующий эффект применения зубных паст, содержащих фторид, выражен в большей степени, чем без фторида [1].

Мало исследований, посвященных содержанию I в эмали и дентине зубов. Самая высокая концентрация йода в эмали отмечается у лиц в возрасте 13-16 лет и составляет 6,86 ppm, наименьшая в возрасте 10-12 лет - 4,66 ppm. У лиц в возрасте 17-24 лет содержание йода в эмали составляет 5,27 ppm, в возрасте 25 лет и старше - 6,61 ppm. При анализе содержания йода в дентине наибольший уровень йода - 4,30 ppm, также отмечается у школьников в возрасте 13-16 лет, наименьший в возрасте 17-24 лет - 2,74 ppm. В возрасте 10-12 лет содержание I в дентине составляет 4,05 ppm, в возрасте 25 лет и старше - 3,82 ppm. Средняя концентрация I в эмали определена на уровне 5,60 ppm, в дентине - 3,73 ppm. Более высокий уровень йода как в эмали, так и в дентине у лиц в возрасте 13-16 лет, объясняется более высоким уровнем метаболизма в этом возрасте [20].

Важное значение в проницаемости эмали имеют ее микропространства, заполненные водой, по которым, в зависимости от радиуса иона, проникают те или иные вещества. При этом следует учитывать способность ионов связываться с компонентами тканей зуба и входить в кристаллическую решетку. Ионы фтора могут проходить по микропространствам эмали, но быстро связываются с компонентами эмали и не проникают в глубокие слои. Ионы йода, по мнению автора, не фиксируются кристаллической решеткой и быстро проникают на всю глубину эмали, дентина и из пульпы попадают в ток крови [21].

Анионы и катионы, находящиеся на поверхности зуба в высокой концентрации, за счет осмотического давления проникают в эмаль через эмалевую жидкость, обеспечивая определяющую концентрацию этих ионов [2].

Важное значение имеют сведения о прижизненной растворимости эмали. В основе ее определения лежит воздействие на

эмаль кислотным раствором, в результате чего часть эмали растворяется и переходит в деминерализующий раствор. Определение растворимости эмали по кальцию и фосфору можно использовать как критерий оценки ее способности к деминерализации и реминерализации и к обмену с окружающей средой этими ионами. Этот показатель целесообразно изучать также при воздействиях на эмаль различных повреждающих факторов внешней и внутренней среды [13].

Скорость растворения эмали зависит от многих факторов: анатомической принадлежности зубов, их химического состава, строения и свойств самой эмали, уровня ее минерализации [6], а также от характера действия деминерализующего агента: его рН, температуры, содержания различных солей. Так, добавление к деминерализующей жидкости солей кальция и фосфора приводит к снижению скорости растворения эмали, в то время как натрий и магний почти не влияют на скорость растворения, а присутствие карбоната, наоборот, способствует ускорению этого процесса. Снижение рН среды повышает проницаемость и растворимость минеральных солей эмали, увеличивая ее деминерализацию и опасность развития кариеса [14].

Представляет интерес влияние фтора на процесс растворения эмали. Внедряясь в кристаллическую решетку, он способствует образованию гидроксифтопатита- соединения, которое характеризуется большей кислотоустойчивостью и более низкой растворимостью [7]. В биоптатах эмали постоянных зубов при флюорозе отмечено снижение кальция при нормальном содержании фосфора [4].

Одним из основных свойств, определяющих резистентность эмали, является микротвёрдость. Ранее проведенными исследованиями определена микротвёрдость твердых тканей зубов животных и человека в норме и при различных патологических процессах [17,18], при патологии щитовидной железы [22,23], влияние различных биогеохимических факторов [16,22] и профилактических средств на уровень микротвёрдости [21].

Определена прямая зависимость между концентрацией фторида и ряда других микроэлементов в источниках питьевой воды и микротвёрдость эмали и дентина постоянных зубов [16]. Установлено, что в очаге эндемического зоба с содержанием фтора в воде 0,05 мг/л в зависимости от группы зубов микротвёрдость эмали имеет минимальный уровень и варьирует в пределах 367,4-274,4 кг/мм<sup>2</sup>, дентина- в пределах 66,2-40,3 кг/мм<sup>2</sup>; в горном районе с содержанием фтора в воде 0,32 мг/л микротвёрдость эмали варьирует в пределах 406,4-305,3 кг/мм<sup>2</sup>, дентина- в пределах 77,9-49,3 кг/мм<sup>2</sup>; в низменном районе с содержанием фтора в воде 0,2-0,41 мг/л микротвёрдость эмали варьирует в пределах 394,2-295,1 кг/мм<sup>2</sup>, дентина- в пределах 76,2-49,0 кг/мм<sup>2</sup>; в очаге эндемического флюороза с содержанием фтора в воде 1,8 мг/л микротвёрдость эмали имеет максимальный уровень и варьирует в пределах 432,9-348 кг/мм<sup>2</sup>, дентина- в пределах 85,4-58,6 кг/мм<sup>2</sup>. Уровень микротвёрдости эмали и дентина коррелирует с данными кариозного индекса КПУ. Определена обратная зависимость между показателями интенсивности кариеса и микротвёрдости. Выявлено благотворное влияние на микротвёрдость эмали и дентина климатогеографических факторов, характерных для горной местности.

Послойное экспериментальное изучение микротвёрдости эмали и дентина зубов (моляров) белых крыс выявило, что гипофункция щитовидной железы способствовала понижению уровня микротвёрдости эмали с 304,1-261,3 кг/мм<sup>2</sup> до 259,6-219,1 кг/мм<sup>2</sup>, микротвёрдости дентина с 69,6-54,0 кг/мм<sup>2</sup> до 61,8-50,5 кг/мм<sup>2</sup>. Обработка зубов настоем чёрного чая с содержанием фтора 10 мг/л, способствовала повышению микротвёрдости эмали до 288,0-250,2 кг/мм<sup>2</sup>, микротвёрдости дентина до 64,9-52,5 кг/мм<sup>2</sup>. Аппликации фтористого лака с 3% ремодент также способствовали повышению уровня микротвёрдости твердых тканей зубов: эмали - до 293,8-254,8 кг/мм<sup>2</sup>, дентина - до 65,5-52,7 кг/мм<sup>2</sup> [24].

Таким образом, в современной литературе имеется значительное число сведений о составе и свойствах твердых тканей зубов.

Публикации о составе и свойствах твердых тканей зубов у детей школьного возраста, проживающих в Азербайджанской Республике, в том числе, в условиях биогеохимического дефицита фторида и йода отсутствуют.

Актуальность проблемы усиливается на фоне планирования коммунальных карие-спрофилактических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аширов К.А. Динамика функцио-нальных и клинических свойств эмали зубов при применении фторсодержащей зубной пасты у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 1995, 23 с.

2. Хоменко Л.А. Терапевтическая стоматология детского возраста. Киев: Изд-во 'Книга плюс, 2007, 813 с.

3. Волгин М., Майер-Люкель Х., Кальбасса А. Клиновидные дефекты. Этиология, патогенез и методы лечения // Дент Арт, 2006, №3, с. 59-63.

4. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия: учебное руководство. М.: Мед. лит., 2010, с. 593-603.

5. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates // J. Mater. Sci., 2007, vol. 42, p.1061-1095

6. Терехова Т.Н. Профилактика кариеса зубов у детей дошкольного возраста с применением фторированной соли: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Минск, 1999, 38 с.

7. Биоэлементный статус населения Беларуси: экологические, физиологические и патологические аспекты / Под ред. Н.А.Гресь, А.В.Скального. Минск: Харвест, 2011, 352 с.

8. Бурак Ж.М., Терехова Т.Н., Маркова Л.В. Содержание кальция и фосфора в твердых тканях временных зубов // Современная стоматология, 2005, №2, с.72-73.

9. Бутвиловский А.В., Барковский Е.В., Кармалькова И.С. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов // Вестник ВГМУ, 2001, №1, с.138, с.144.

10. Заболотная И.И. Результаты количественного рентгеноспектрального анализа пришеечной области зубов // Медицинский журнал, 2013, №1, с.86-87.

11. Терехова Т.Н., Горбачева К.А. Послойное распределение минеральных компонентов в твердых тканях временных зубов // Здоровоохранение, 1997, №7, с.19-20

12. Ahmedbeyli R.M. Efficiency of consumption of fluoridated iodized salt by schoolchildren on microhardness of enamel and dentine of temporary teeth at biogeochemical deficiency of fluoride and iodide // Herald of the Azerbaijan Engineering Academy, 2011, v.3, No 4, p.110-118

13. Ahmedbeyli R.M. Microhardness of enamel and dentine of schoolchildren's temporary teeth, residing in endemic condition for goiter // J. of the BSC. Network of Dental Faculties, 2003, v.4, No5, p.29-31

14. Яковлева В.Я. Сравнительная оценка клинической эффективности (ближайший и отдаленный период) различных методов лечения гиперестезии при эрозиях и клиновидных дефектах твердых тканей зуба // Новое в стоматологии, 2003, №4, с. 62- 64

15. Иванова Г.Г., Леонтьев В.К., Пятаева А.Н. и др. Разработка и научное обоснование новых способов прогнозирования и повышения резистентности эмали зубов к кариесу // Стоматолог, 2002, №9, с. 16-19

16. Матвійчук О.Я. Оклюзійні порушення як одна з першопричин виникнення некаріозних пришийкових уражень // Вісник стоматології, 2005, №1, с. 32-34.

17. Цимбалистов А.В., Войтяцкая И.В., Пихур О.Л. и др. Повышенная стираемость твердых тканей зубов. Клиническая картина, морфологическое и кристаллохимическое строение // Клиническая стоматология, 2005, №2, с. 12-14

18. Nour El-din A.K., Miller B.H., Griggs A. Resin bonding to sclerotic, noncarious, cervical lesions // Quintess Int., 2004, vol. 35, №7, p. 529-538.

19. Круглик О.А. Влияние морфологических особенностей зубов с повышенным стиранием на формирование гибридного слоя // Белорусский медицинский журнал, 2008, №2(24), с.- 11-12.

20. Фастовець О.О. Мінеральний склад твердих тканин зуба при фізіологічному, затриманому і патологічному стиранні // Медичні перспективи, 2006, Т. 11, №1, с. 99-102.

21. Крихели Н.И. Современные методы отбеливания зубов и микроабразии эмали в эстетической стоматологии. М., 2008, 205 с.

22. Федоров Ю.А., Дрожжина В.А., Матело С.К., Туманова С.А. Клинические возможности применения современных реминерализующих составов у взрослых // Клини. Стоматология, 2008, №3 (47)

23. Кобиясова, И.В. Метод объективной оценки минеральной зрелости эмали и эффективности влияния препарата «Кальций - Д3 Никомед» на темпы созревания твердых тканей постоянных зубов у подростков // Dental Forum, 2005, №3 (16), с.37-42.

24. Ahmedbeyli R.M. Microhardness of enamel and dentine of white rats' teeth under different conditions of the thyroid gland // J. of the BSC. Network of Dental Faculties, 2003, vol.4, No6, p.21-23

25. De Menezes Oliveira M.A., Torres C.P., Comes-Silva J.M. et al. Microstructure and mineral

composition of dental enamel of permanent and deciduous teeth // *Microsc.Res.Tech.*, 2010, vol.73, No5, p.572-577

**SUMMARY**

**Modern data of mineral composition, structure and properties of hard tooth tissues**

**R.M. Ahmedbeyli**

*Azerbaijan Medical University, Department of Conservative Dentistry*

Article reflected mineral composition and structure of enamel and dentin of permanent and deciduous teeth, the change of these parameters because of caries preventive measures, properties of hard tooth tissues, including microhardness.

---

Поступила: 18.12.2015

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Об иммунокомпрометации и состоянии функции печени у больных раком молочной железы, неинфицированных вирусами гепатитов

М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

Намереваясь оценить широту распространения инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) среди больных раком молочной железы (РМЖ), живущих в Азербайджане мы осуществили соответствующее серологическое исследование сывороток крови 2682 больных РМЖ и 1541 здоровых жителей г.Баку в возрасте 18-60 лет, сдавших кровь в качестве доноров. Полученные при этом результаты показали, что средняя частота выявления антител к ВГС (anti-HCV) у больных РМЖ оказалась более, чем в 2 раза выше, чем у здоровых лиц из контрольной группы безвозмездных доноров [1]. Это позволяло прийти к выводу о том, что находящиеся в онкологическом стационаре больные РМЖ отличались достаточно высокой степенью инфицированности ВГС и могут рассматриваться как одна из групп с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ), как минимум, ВГС [2].

Данный факт позволял предполагать, что больные РМЖ, как лица из самостоятельной ГВРПИ, в той или иной степени должны подходить на лиц из других ГВРПИ, большинство из которых в клинко-патогенетическом отношении могут рассматриваться как умеренно иммунокомпрометированные лица с субклинической гепатоцеллюлярной дисфункцией [3]. В свою очередь, это предположение поставило перед нами два вопроса, касающиеся широты распространения среди неинфицированных ВГС или вирусом гепатита В (ВГВ) больных РМЖ, с одной стороны, комплекса иммунологических нарушений, а с другой стороны, лабораторных признаков субклинической гепатопатии (СКГ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для решения этих двух вопросов мы осуществили два исследования.

Первое исследование было посвящено оценке состояния врожденного иммунитета (ВИМ) у больных РМЖ. Это исследование носило аналитический характер - при его проведении мы воспользовались результатами, проведенного нами в 2003-2004 гг иммунологического обследования 45 неинфицированных ВГВ и ВГС больных РМЖ и включавшего определение: 1) фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов с помощью НСТ-теста; 2) процентного содержания в периферической крови естественных киллерных клеток (ЕКК) и 3) цитотоксической активности ЕКК [4].

Результаты проведенного анализа мы сравнили с ранее опубликованными в литературе данными о частоте снижения показателей ВИМ у значительной по численности группы здоровых взрослых жителей г.Баку. При этом, снижением считали: результат НСТ-теста- менее 7,5%; содержание ЕКК- менее 16% и индекс цитотоксической активности (ИЦА) ЕКК - менее 23% [5].

Второе исследование было посвящено оценке функционального состояния печени у неинфицированных ВГС и ВГВ больных РМЖ, осуществленной на основе определения частоты повышения активности основных "печеночных" ферментов - аминотрансферазы (АлАТ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ). В этом наблюдении были проанализированы результаты биохимического исследования крови 100 неинфицированных ВГС и ВГВ больных РМЖ, отобранных из числа пациентов, находившихся на обследовании и лечении в Национальном центре онкологии с 2012 г по 2014 г.

Результаты этого исследования мы сравнили с ранее опубликованными данными о частоте выявления гиперферментемии, указывающей на дисфункцию печени у

здоровых взрослых жителей г.Баку. Повышением считали подъем активности фермента более, чем на 20% от верхней границы соответствующего нормального значения [6].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты сопоставления частоты снижения трех показателей ВИМ у больных РМЖ и здоровых лиц из контрольной группы представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Частота выявления признаков депрессии ВИМ среди больных РМЖ и здоровых лиц, жителей г.Баку**

Категории обследованных лиц	Число обследованных лиц	Снижение		
		%НСТ+Н	%ЕКК	%ИЦА ЕКК
Больные РМЖ I КС	12	-	-	8,3%
Больные РМЖ II КС	15	13,3%	20,0%	26,7%
Больные РМЖ III КС	18	16,7%	27,8%	33,3%
Больные РМЖ всего	45	11,1±4,7%	17,8±5,7%	24,4±6,4%
Здоровые лица	347	2,3±1,3%	5,8±1,3%	6,8±2,2%

Сокращения: ВИМ - врожденный иммунитет; РМЖ - рак молочной железы; КС - клиническая стадия

Как следует из показателей, представленных в этой таблице, признаки депрессии ВИМ у больных РМЖ I КС либо отсутствовали, либо отмечались не чаще, чем у здоровых лиц. У больных РМЖ II КС эти же признаки регистрировались чаще, чем у больных РМЖ I КС. В то же время, эти признаки у больных РМЖ III КС выявлялись достаточно часто.

Сравнивая средние частоты выявления указанных трех признаков депрессии ВИМ у больных РМЖ и у здоровых лиц, мы установили, что частота выявления у них снижения результатов НСТ-теста почти в 5 раз превосходила таковую у здоровых лиц, однако различие между ними оставалось устойчивым в интервале  $p < 0,07$  ( $t=1,82$ ). Частота снижения содержания ЕКК у больных РМЖ также превышала аналогичный показатель у здоровых лиц в 3 раза, причем разница в этом случае носила устойчивый характер в интервале  $p < 0,05$  ( $t=2,07$ ). И, наконец, частота выявления сниженного ИЦА ЕКК у

больных РМЖ в 3,5 раза превысила частоту выявления этого же признака у здоровых лиц, а разница между этими показателями оставалась статистически устойчивой в интервале  $p < 0,01$  ( $t=2,60$ ).

Приведенные выше выкладки позволяли утверждать, что больные РМЖ вполне могут рассматриваться как группа лиц с признаками умеренной иммунокомпрометации. Вместе с тем, судя по проценту больных РМЖ, у которых были выявлены признаки иммунокомпрометации, они составили лишь около четверти всех обследованных больных. Это позволило говорить о том, что больные РМЖ, как одна из ГВРПИ, оказались иммунокомпрометированными в меньшей степени, чем другие ранее обследованные нами ГВРПИ [7]. Результаты сопоставления частоты выявления лабораторных признаков СКГ (в форме повышения активности "печеночных" ферментов) у больных РМЖ и здоровых лиц из контрольной группы представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Частота выявления лабораторных признаков СКГ среди больных РМЖ и здоровых лиц, жителей г.Баку**

Категории обследованных лиц	Число обследованных лиц	Повышение активности	
		АлАТ	ГГТ
Больные РМЖ I КС	30	3,3%	-
Больные РМЖ II КС	35	11,4%	8,6%
Больные РМЖ III КС	35	25,7%	14,3%
Больные РМЖ всего	100	14,0±3,5%	8,0±2,7%
Здоровые лица	270	3,0±1,0%	2,0±0,9%

Сокращения: СКГ - субклиническая гепатопатия; РМЖ - рак молочной железы; КС - клиническая стадия; АлАТ - аланинаминотрансфераза; ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

Судя по представленным в таблице 2 данным, частота выявления повышенной АлАТ у больных РМЖ I КС практически не отличалась от таковой у здоровых лиц из контрольной группы. Далее, по мере увеличения КС РМЖ частота выявления этих признаков возрастала.

При сравнении средней частоты выявления повышения активности АлАТ у больных РМЖ и у здоровых лиц выяснилось, что у первых эти признаки обнаружались почти в 5 раз чаще, чем у последних, а разница между этими показателями сохраняла устойчивый характер в интервале  $p < 0,01$  ( $t=3,02$ ).

Нельзя не отметить, что факт более частого повышения активности АлАТ у неинфицированных ВГС и ВГВ больных РМЖ, а также прямая корреляция этого показателя и КС заболевания были отмечены азербайджанскими исследователями и ранее [8, 9].

Частота выявления повышенной ГГТ у больных РМЖ в 4 раза превосходила таковую у здоровых лиц из контрольной группы, причем различие между этими показателями носило статистически стабильный характер в интервале  $p < 0,07$  ( $t=1,73$ ).

Обобщая результаты второго исследования, мы полагали, что по частоте выявления лабораторных признаков СКГ больные РМЖ, как одна из ГВРПИ, не уступала другим ГВРПИ.

Таким образом, подводя итоги, можно утверждать, что неинфицированные ВГС и ВГВ больные РМЖ могут рассматриваться как одна из ГВРПИ и могут считаться группой лиц, изначально отличающихся высокой частотой иммунокомпрометации и наличия у них дисфункции печени. Это, в свою очередь, позволяло предполагать, что в силу наличия у них этих состояний, последнее при инфицировании этих больных ВГС или ВГВ могут играть роль особого преморбидного статуса, способного влиять на характер развития этих инфекций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К., Рагимов А.А., Мамедова Т.Н. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. // Медицинские новости (Минск), 2016, N.1, с. 70-72;

2. Мамедова Т.Н., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К. Больные раком молочной железы, как ныне существующая группа лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусом гепатита С. / Тезисы научно-практ. конфренц., посвященной 100-летию Юбилею В.Ю.Ахундова. Баку, 2016, с.137;

3. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С, как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией. // Азерб. мед. Ж., 2011, N.2, с.126-130;

4. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 32 с.

5. Кадырова А.А., Кабулов Г.Г., Мамедов М.К. и др. Показатели неспецифической иммунологически обусловленной резистентности у здоровых жителей г.Баку. // Экоэнергетика (Баку), 2004, N.1, с.24-27.

6. Рзаева Н.Р., Гулиева А.А., Рагимов А.А., Гамидова Н.А. Лабораторные показатели периферической крови, отражающие функциональное состояние печени у группы здоровых жителей г.Баку. // Биомедицина, 2006, N.3, с.34-35;

7. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: причины и патогенетическое значение. // Ж. инфектологии (С.-П.), 2012, N.1, с.1-22;

8. Рагимова С.Э. Функциональное состояние печени у больных раком молочной железы и его влияние на течение и прогноз этого заболевания. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Баку, 1995;

9. Гиясбейли С.Р. Изменение показателей функционального состояния печени больных некоторыми злокачественными опухолями. // Vita Med. J., 2002, N.1, с.47-49

**SUMMARY**

**About immunocomprometation and liver function condition at breast cancer patients were not infected with hepatitis viruses**

**M.Mamedov, S.Giyasbeilee, A.Rahimov, T.Mamedova**

The paper contains data demonstrated that majority of breast cancer (BC) patients have signs of their immunocomprometation and la-

boratory signs of subclinic liver dysfunction. This fact permitted to suggest that BC patients, as a group with high risk parenteral contamination with hepatitis viruses have similarity with persons belonged to other types of such risk groups.

Поступила: 23.121.2015

**Сравнительная оценка распространенности факторов высокого риска перинатальных потерь среди рожениц в северо-западных районах Азербайджана**

**С.Н.Мамедова**

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Исход беременности зависит от многих факторов, среди которых особое место занимают 4 фактора (роды в возрасте < 18 и >34лет; четвертые и последующие роды и интервал между родами <24 месяцев), которых принято называть факторами высокого риска перинатальных потерь [1,2,3,4,5,6]. Особенностью этих факторов является возможность их управления путем регулирования репродуктивного поведения. Последствие этих факторов могут быть разными в связи с неравенством уровня и качества антенатальной медицинской и родовспомогательной помощи. Для выявления степени вариабельности распространенности этих факторов риска среди рожениц проведено данное исследование, целью которого явилась сравнительная оценка распространенности факторов высокого риска на примере 3-х районов (Шамаха, Шеки и Закалата) северо-западного региона Азербайджана, которые друг от друга отличаются по уровню рождаемости ( $\leq 15,7\%$  Закалата,  $\leq 17,5\%$  Шеки и  $\leq 23,5\%$  Шамаха).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Наблюдение проводилось в течение 2012-2014 годов путем сплошного охвата всех случаев завершения беременности после 22 полных недель гестации в родо-

вспомогательных учреждениях Шамахинского (5283), Шекинского (7102) и Закалатского (5468) районов. Была собрана информация о возрасте, порядковом номере беременности и родов, об интервале между родами и акушерском анамнезе (проведение искусственных абортов и применение контрацептивных средств). Вся совокупность была распределена на группы по следующим признакам:

- первые роды в возрасте 18-34 лет;
- первые роды в возрасте до 18 лет;
- роды в возрасте старше 34 лет;
- интервал между родами менее 24 месяцев;
- четвертые и последующие роды;
- отсутствие перечисленных факторов риска;
- интервал между родами менее 24 месяцев на фоне возраста более 34 лет;
- четвертые и последующие роды у женщин в возрасте старше 34 лет;
- четвертые и последующие роды при интервале между родами менее 24 месяцев;
- четвертые и последующие роды у женщин в возрасте старше 34 лет;
- при интервале между родами менее 24 месяцев;
- проведение искусственных абортов перед последней беременностью.

Статистическая обработка проводилась применением методов анализа качественных признаков, определялась доля рожениц с определенными факторами риска в общей совокупности, её стандартная ошибка, 95% доверительный интервал (ДИ). Различия показателей между районами оценивались критерием t при парных сравнениях,  $\chi^2$  при сравнении 3-х районов [7].

**ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.** Данные о распространенности факторов риска среди рожениц приведены в таблице. Первые роды в возрасте 18-34 лет отличались у 25,8±0,46% (95% ДИ: 24,8-26,8%) рожениц в Шамахинском, у 26,9±0,53% (95% ДИ: 25,9 – 27,9%) в Шекинском и 25,9±0,59% (95% ДИ: 24,7 – 27,1%) в Закатальском районе. Разли-

чие между районами по величине данного показателя не существенное ( $p>0,05$ ).

Роды в возрасте до 18 лет в Шамахинском и Закатальском районах в течении 3-х лет не наблюдались, а в Шекинском районе отмечались у 0,9± 0,11% (95% доверительный интервал: 0,7-1,1%) рожениц. Более выражено различие сравниваемых районов по доли родов в возрасте старше 34 лет, которая составляла 18,5±0,53% (95% ДИ: 17,5-19,5%) в Шамахинском, 3,6±0,22 % (95% ДИ: 3,2-4,0%) в Шекинском и 2,9±0,23% (95% ДИ: 2,5-3,3%) в Закатальском районах. Межрайонное различие существенное как при парном, так и при групповом сравнении ( $p<0,001$ ).

**Таблица. Распространенность факторов высокого риска перинатальных потерь среди рожениц**

Факторы риска	Шамаха N=5283 (%)	Шеки N=7102(%)	Закатала N=5468(%)
Первые роды в возрасте 18-34 лет	1362(25,8±0,46)	1912(26,9±0,53)	1416(25,9±0,59)
Роды в возрасте до 18 лет	-	67(0,9±0,11)	-
Роды в возрасте старше 34 лет	977(18,5±0,53)	253(3,6±0,22)	158(2,9±0,23)
Интервал между родами < 24 месяцев	860(16,3±0,51)	1202(16,9±0,44)	998(18,3±0,52)
Четвертые и последующие роды	464(8,8±0,39)	222(3,1±0,21)	132(2,4±0,21)
Интервал между родами < 24 месяцев, возраст > 34 лет	212(4,0±0,27)	122(1,7±0,15)	74(1,4±0,16)
Четвертые и последующие роды, возраст > 34 лет	276(5,2±0,31)	146(2,1±0,17)	89(1,6±0,17)
Четвертые и последующие роды, интервал между родами <24 месяцев, возраст > 34 лет	201(3,8±0,26)	124(1,8±0,16)	71(1,3±0,15)
Четвертые и последующие роды, интервал между родами <24 месяцев	338(6,4±0,34)	199(2,8±0,20)	102(1,9±0,18)
Отсутствие этих факторов риска	798(15,1±0,49)	1108(15,6±0,43)	916(16,8±0,51)
Применение контрацептивных средств перед последней беременностью	68(1,3±0,16)	88(1,2±0,13)	71(1,3±0,15)
Искусственные аборты перед последней беременностью	90(1,7±0,18)	96(1,4±0,11)	84(1,5±0,16)

Доля рожениц с интервалом между родами менее 24 месяцев была наименьшей в Шамахинском районе (16,3±0,51%; ДИ: 15,3-17,3%) и наибольшей в Закатальском районе (18,3±0,52%; 95% ДИ: 17,3-19,3%). По величине этого показателя различие между Шеки и Шамахинского районов было не существенно ( $p>0,05$ ), но по сравнению с Зака-

тальским районом доля рожениц с интервалом между родами менее 24 месяцев в этих районах было существенно ( $p<0,05$ ) меньше.

Четвертые и последующие роды часто встречались среди рожениц Шамахинского района (8,8±0,39%). Этот показатель была существенно меньше в Шекинском (3,1±0,21%) и Закатальском (2,4±0,21%) районах

( $p < 0,01$ ). По величине этого показателя различие между Шеки и Закаталой было не существенно ( $p > 0,05$ ).

Доля родов в возрасте старше 34 лет при интервале между родами менее 24 месяцев была наибольшая среди рожениц Шамахинского района ( $4,0 \pm 0,27\%$ ), которая существенно была выше, чем в группах рожениц Шекинского ( $1,7 \pm 0,15\%$ ) и Закатальского ( $1,4 \pm 0,16\%$ ) районов. По этому показателю так же различие между Шеки и Закаталой было не существенно ( $p > 0,05$ ).

Доля четвертых и последующих родов в возрасте старше 34 лет была наименьшая в группе рожениц Закатальского района ( $1,6 \pm 0,17\%$ ). В Шекинском районе этот показатель был достоверно выше по сравнению с Закатальским районом ( $2,1 \pm 0,17\%$ ) и 2,5 раза меньше по сравнению с Шамахинским районом ( $5,2 \pm 0,31\%$ ).

Четвертые и последующие роды в возрасте старше 34 лет при интервале между родами наблюдались у  $3,8 \pm 0,26\%$  (95% ДИ: 3,3-4,3%) рожениц в Шамахинском районе. Этот показатель более чем в 2 раза был меньше ( $p < 0,05$ ) в Шекинском ( $1,8 \pm 0,16$ ) и Закатальском ( $1,3 \pm 0,15\%$ ) районах, между которыми по величине этого показателя различие было существенное ( $p < 0,05$ ).

Доля рожениц без факторов повышенного риска была наименьшая в Шамахинском ( $15,1 \pm 0,49\%$ ) и наибольшая в Закатальском ( $16,8 \pm 0,51\%$ ) районах, которые друг от друга существенно отличались по уровню этого показателя ( $p < 0,05$ ). Уровень этого показателя в Шекинском районе ( $15,6 \pm 0,43\%$ ) был близок к показателю Шамахинского района.

Таким образом, районы северо-запада Азербайджана с разным уровнем рождаемости друг от друга существенно отличаются по распространенности среди рожениц факторов повышенного риска перинатальных потерь. Однако, межрайонное различие по доли рожениц имеющих в анамнезе применения контрацептивных средств ( $1,2 \pm 0,13$ - $1,3 \pm 0,16\%$ ) и искусственных абортов ( $1,4 \pm 0,11$  и  $1,7 \pm 0,18\%$ ) перед последней беременностью в этих районах не существенно ( $p > 0,05$ ).

**ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.** Авторы отмечают, что доля

женщин без факторов риска среди рожениц в разных популяциях колеблется в интервале от 9 до 43% [1]. Изученная нами популяция по величине этого показателя ( $\geq 15,1 \pm 0,49 \leq 16,8 \pm 0,51\%$ ) близка к нижнему интервалу показателя по данным [1]. Роды в возрасте до 18 лет встречаются у 0,5-17% рожениц [1]. Для изучаемой нами популяции характерен низкий уровень этого показателя. В Шамахе и Закатале за три года не были случаи родов в возрасте до 18 лет.

Роды в возрасте старше 34 лет в Шамахинском районе ( $18,5 \pm 0,53\%$ ) существенно выходит за пределы интервала (0,1-6%) отмеченной в работе [1]. По этому показателю данные Шекинского и Закатальского районов близки к верхней границе отмеченного интервала.

Более заметной особенностью распространенности факторов риска среди рожениц в районах северо-запада Азербайджана является относительно высокая доля рожениц в возрасте старше 34 лет при интервале между родами менее 24 месяцев ( $\geq 1,4 \pm 0,16\%$ ). По данным [1] этот показатель меньше 0,6%. Распространенность остальных вариантов сочетания факторов высокого риска по нашим данным входит в интервал приведенной в работе [1].

Таким образом, распространенность факторов высокого риска имеет определенную особенность в северо-западных районах в зависимости от уровня рождаемости. В Шамахинском районе, где рождаемость относительно высока ( $\geq 23,5\%$ ) и роды в возрасте до 18 лет не наблюдаются, существенно высока доля родов в возрасте старше 34 лет.

По сравнению с разными популяциями мира популяция рожениц северо-западных районов Азербайджана отличается относительно высокой долей сочетанности двух факторов высокого риска (роды в возрасте старше 34 лет при интервале между родами менее 24 месяцев).

**ВЫВОДЫ.** 1. Преобладающее большинство рожениц в северо-западных районах Азербайджана имеет те или иные факторы высокого риска перинатальных потерь ( $\geq 84,9 \pm 0,49\%$ ); 2. Межрайонные различия существенны по распространенности родов в возрасте до 18 лет и старше 34 лет, родов в

возрасте 18-34 лет, родов при интервале между родами менее 24 месяцев; 3. Азербайджанская популяция (на примере женщин в северо-западных районах) отличается от разных популяций мира высоким уровнем распространенности родов в возрасте старше 34 лет при интервале между родами менее 24 месяцев; 4. Неравенство районов и популяций по распространенности факторов высокого риска перинатальных потерь следует учитывать при планировании профилактических программ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Ф.Б., Нагдалиев А.С., Алиева К.Д. Критериальная значимость перинатальных потерь при оценке эффективности медицинской помощи // *Общественные здоровой здравоохранения*, 2013, №1, с.24-32.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999, 459 с.
3. Серова О.Ф., Чернигова И.В., Седая Л.В. и др. Анализ перинатальных исходов при очень ранних преждевременных родах // *Акушерства и гинекология*, 2015, №4, с. 2-36
4. Kozuki N., Lee A., Silveira M. et al. The associations of parity and age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis // *BMC Public Health*, 2013, 13 (suppl3), S2
5. Kozuki N., Lee A., Silveira M. et al. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis // *BMC Public Health*, 2013, vol.13 (suppl3):S3
6. Kozuki N., Walker N. Exploring the association between short/long preceding birth intervals child mortality: using reference birth interval chil-

dren of the same mother as comparison // *BMC Public Health*, 2013, vol.13 (suppl 3), S6

7. Stover J., Ross J. Changes in the distribution of high-risk births associated with changes in contraceptive prevalence // *BMC Public Health*, 2013, vol.13 (suppl) :S4

#### SUMMARY

**Comparative assessment of level of prevalence of high risk factors of perinatal losses in northern-western districts of Azerbaijan**

**S.N. Mammadova**

Azerbaijan Medical Universiteti, Baku

**Objective.** To determine the characteristics of prevalence of risk factors according data about different birth level in northern-western districts of Azerbaijan. We used documentation about 5283, 7102 and 5468 pregnancy cases finished after 22 weeks registered in Shamakhi, Sheki and Zagatala districts during 2012-2014 years. Prevalence of high risk factors (before 18 years old, after 34 years old, 4 and more birthes, intervals between birthes less than 24 monthes) and their joint options have been assessed by statistical methods of quality signs. It was determined that there are different risk factors among pregnant women in compared districts. Special weight of birth cases among women elder than 34 years old in Shamakhi district is very high. In comparison with different populations of the world risk factors among pregnant women in studied districts are very common (age >34, interval between birthes <24 monthes).

Поступила: 12.01.2016

## Реконструкции дуги аорты у пациентов с изолированной КоАо

Ю.С. Синельников \*\*, Э.Н. Гасанов \*\*\*, И.А. Сойнов \*, Ф.А. Мирзазаде \*\*\*

\* Новосибирский Научно-Исследовательский Институт Патологии Кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России

\*\* ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Пермь)

\*\*\* Научный Центр Хирургии им. академика М.А. Топчибашова Минздрава Азербайджана (г.Баку)

Врожденная обструкция дуги аорты или ее перерыв, диагностированные в неонатальном периоде чаще всего, требуют тактики неотложной хирургической коррекции [1]. На данный момент полученные после проведения реконструктивных операций результаты значительно улучшены, однако отдаленные результаты лечения нельзя считать удовлетворительными. В первую очередь это связано с тем, что в среднем у 25% пациентов в отдаленные сроки при отсутствии признаков анатомической обструкции дуги аорты имеется системная сосудистая дисфункция и артериальная гипертензия [5,11], выявляются функциональные, структурные, и макроанатомические нарушения сердца и магистральных сосудов [3,8,9]. Наличие целого комплекса нарушений, вовлекающих строение сосудистой стенки запускаются каскадные реакции клеточной активации, что приводит к раннему появлению признаков атеросклероза и формированию аневризм аорты и периферических артерий. У 20% прооперированных больных в молодом и среднем возрасте (30-35 лет) наступает летальный исход [14].

ЦЕЛЬЮ исследования явилось изучение реконструкции дуги аорты у пациентов с изолированной КоАо.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. данном ретроспективном, мультицентровом исследовании выполнена оценка результатов хирургического лечения 98 пациентов (66 мальчиков и 32 девочки), которые перенесли оперативное лечение по поводу обструктивной патологии дуги аорты в клинике ННИИПК им. акад. Мешалкина (Новосибирск, Россия), ФЦССХ (Пермь, Россия), НЦХ им. акад. Топчибашова за период с 2004 г по 2015 гг. Из исследования были исключены пациенты с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и пациенты с обструктивной патологией дуги аорты, опе-

рированные из левосторонней боковой торакотомии без использования глубокой гипотермии с полным прекращением мозгового кровотока (ГТОК), или регионарной (антеградной) перфузии головного мозга (АПГМ). Возраст пациентов в среднем составил  $53 \pm 12$  дней (от 1 до 98 дней), а средний вес среди пациентов данного исследования -  $3,3 \pm 1,3$  кг (от 2,2 до 4,6 кг). В 100% случаев была выполнена коррекция врожденной патологии дуги аорты в условиях искусственного кровообращения. Выбор метода защиты головного мозга определялся хирургом в соответствии с техническими возможностями, существующими на момент операции. В дооперационном периоде, наряду со стандартным обследованием, всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию для оценки размеров различных сегментов дуги аорты и планирования объема вмешательства. Индекс кардиотонической поддержки рассчитывался в течение 48 ч. после операции [6]. Риск оперативного вмешательства оценивался по шкале RACHS – 1 [7].

**Статистический анализ.** Категоричные переменные представлены в виде чисел (%). Использовались тесты Манна – Уитни, критерии хи-квадрат или Фишера для межгрупповых сравнений. Для многофакторного логистического регрессионного анализа была использована пошаговая процедура с отсечением р-значения 0,20 для разработки окончательной регрессионной модели. Статистически значимым считалось значение двустороннего  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием программы Stata 13.

**Хирургическая процедура.** Вопрос хирургической коррекции пациентам с изолированной КоАо (преддуктальный и взрослый тип) в подавляющем большинстве случаев (77,1%) решался выполнением хирургиче-

ской коррекции в виде наложения косо расширенного анастомоза под дугу аорты ( $Z$  score < -2 получен у 43,2% пациентов), остальным 22,9% пациентам с показателем  $Z$  score > -2 и взрослым типом КоАо была проведена хирургическая коррекция наложением прямого анастомоза. Во всех случаях выполнения коррекции, независимо от вида анастомоза, полностью иссекалась дуктальная ткань. Резекция суженного участка аорты с наложением под дугу аорты косо расширенного анастомоза дополнительно потребовала выполнения реверсивной пластики дистальной дуги лоскутом из левой подключичной артерии у 15% пациентов. У большинства пациентов, как с преддуктальным, так и взрослым типом КоАо выполнено наложение под дугу аорты расширенного анастомоза «конец в конец». За счет наличия хорошей подвижности ткани, формирование расширенного анастомоза под дугу аорты не вызывало технических затруднений, что позволило избежать для пластики аорты применения инородных материалов.

Все пациенты оперированы в условиях общей комбинированной анестезии. Для индукции использовался севоран 6–7 об/%, фентанил в дозировке 5–6 мкг/кг, ардуан 0,06 мг/кг. Для поддерживающей анестезии применялись севоран (1–1,5 об/%), фентанил 5–7 мкг/(кг · ч), ардуан 0,03 мкг/(кг · ч). Мониторинг артериального давления осуществлялся в правой лучевой и бедренной артериях. Церебральная сатурация оценивалась с помощью аппарата INVOS 5100 (Somanetics, США) в течение всей процедуры. Для проведения искусственного кровообращения использовали системы Dideco Lilliput I (Sorin, Италия). Первичный объем заполнения экстракорпорального контура составлял 200–220 мл и включал донорскую эритроцитарную массу (для поддержания гематокрита не менее 30%), свежезамороженную плазму 10 мл/кг, 20% альбумин 5 мл/кг, натрия гидрокарбонат 4%, маннитол и гепарин. Доступ к сердцу и магистральным сосудам осуществлялся с применением срединной стернотомии.

Первым этапом выполнялось иссечение области КоАо, как правило в просвете области сужения содержалась мембрана с мини-

мальным диаметром. С целью профилактики развития в отдаленном послеоперационном периоде рекоаркации дуги аорты дуктальную ткань в прилегающих участках резецированы в пределах неповрежденных тканей. Широкий анастомоз создавали выполняя продольные разрезы, увеличивающие протяженность линии шва, по внутренней кривизне дуги аорты и по задней поверхности нисходящей Ао. Нитью 6/0 или 7/0 формировался анастомоз техникой непрерывного «обвивного» шва. В случаях необходимости формирования расширенного косо анастомоза под дугу аорты пациентам выполняли дополнительно реверсивную пластику дистальной части дуги лоскутом из левой подключичной артерии. Для выполнения данной техники проксимальный зажим накладывали между правым брахиоцефальным стволом и левой общей сонной артерией. Оклюзия левой общей сонной артерии выполнялась на 1 см выше ее устья. Наложение дистального зажима выполнялось ниже «extended» анастомоза на 1–1,5 см. После наложения проксимального и дистального зажимов, максимально высоко закрывали левую подключичную артерию отдельным прямым зажимом. Левую подключичную артерию пересекали на расстоянии равным полуторному диаметру подключичной артерии. Эта техника выполнялась под окклюдующим зажимом на левой подключичной артерии. Разрез проксимальной культи левой подключичной артерии выполняли через ее устье, а гипоплазированный участок до устья левой общей сонной артерии по наружной кривизне дуги аорты. Благодаря этому создавали лоскут. Образовавшийся в ходе коррекции дефект в стенке дуге аорты закрывали данным лоскутом, подшивая его монофиламентной нитью 7/0 непрерывным обвивным швом к краям образовавшегося дефекта. Шов начинали от верхнего полюса лоскута (область устья левой общей сонной артерии). После закрытия дефекта лоскутом из левой подключичной артерии прекращали окклюзию аорты. После прекращения окклюзии используя нить 7/0 выполняли имплантацию дистального конца левой подключичной артерии в бок левой общей сонной артерии (рис.1).



**Рис.1** Схематичное изображение операции с расширением дистальной дуги аорты

В 10 случаях, первым этапом выполняли реверсивную пластику дуги лоскутом левой подключичной артерии. В этом случае чтобы сохранить дуктус-зависимую циркуляцию нижней половины туловища пациента на аорту накладывали дистальный зажим. После этого выполняли рецекцию места сужения аорты и выполняли наложение под дугу

аорты расширенного анастомоза. Конечным этапом операции была выполнена имплантация по типу «конец в бок» дистального конца левой подключичной артерии в левую общую сонную артерию. В следствие этого, окклюзия кровотока в нижнюю часть туловища была сокращена на 50% (рис. 2).



**Рис.2.** Схема и окончательный вид операции с расширением дистальной дуги аорты (фото и контрастное МСКТ исследование)

**Таблица 1.** Демографические характеристики пациентов

	Группа	p
Фракция выброса (%)	71,85 (66;80)	0,4
Конечный диастолический объем (мл)	15,2 (6,6;22,8)	0,9
PO2 (мм.рт.ст)	124,6 (83;157,4)	0,16
PCO2 (мм.рт.ст)	43,6 (39;47)	0,7
Сатурация %	93,9 (90;99)	0,2
Лактат (ммоль/л)	1,8 (1,05;2,34)	0,47
Унивентрикулярная коррекция	4 (8,9%)	0,09
RACHS -1	4	1

Время продолжительности пережатия Ао варьировало от 10 до 35 минуты. Среднее время пережатия Ао составило 22,5±7,79

мин. При выраженной гипоплазией дистальной части дуги аорты в 10 случаях дважды выполнили пережатие Ао, интервал пережа-

тия Ao не превышал 10 минут. Время повторного пережатия аорты не превышало 13-15 мин.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Группы были сопоставимы по фракции выброса левого желудочка и конечному диастолическому объему.

Предоперационные характеристики PO<sub>2</sub> до операции, PCO<sub>2</sub>, сатурация, лактат, тип коррекции и RACHS – 1 были также сопоставимы. Интраоперационно летальных ис-

ходов не было, 11 пациентов (11,1%) умерли в ближайшем послеоперационном периоде. Основной причиной смерти стало развитие полиорганной недостаточности и у 4,5% пациентов развился сепсис. В течении первых 3-х лет после операции в этой группе погибло два пациента, причиной смерти стало прогрессирование сердечно-легочной недостаточности и пневмонии.

Процент основных послеоперационных осложнений представлен в таблице 2.

**Таблица 2. Процент послеоперационных осложнений**

Осложнения	Значение
Пневмония	28%
Сепсис	6,39%
Медиастинит	7%
Гемоторакс (кровотечение)	2%
Гастроинтестинальная недостаточность	13%
СЛН	69,1%
Почечная недостаточность	41%
Неврологические осложнения	22%

В отдаленном периоде наблюдения признаки рекоарктации были выявлены у 9% пациентов данного исследования. Следует отметить что получена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь между процентом рекоарктации и весом пациента ( $r=0.075$ ,  $p<0.001$ ). У всех пациентов с рекоарктацией дуги аорты, масса тела, на момент хирургической коррекции, составляла менее 3 кг. Средние значения градиента у данных пациентов были равны  $36,4 \pm 12,85$  мм.рт.ст. Клинические признаки возникновения рекоарктации дуги аорты определялись у пациентов в среднем через  $9,2 \pm 5,16$  месяцев. После клинически подтвержденного диагноза рекоарктации дуги аорты всем пациентам проводилась баллонная ангиопластика, после проведения которой достигнут хороший гемодинамический эффект.

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.** Благодаря развитию диагностических возможностей, лекарственного обеспечения и внедрению в клинику передовых технологий перфузионного сопровождения стал возможен индивидуальный подход в лечении врожденной гипоплазии или перерыва дуги аорты. у детей первого года жизни хирургической

процедурой выбора является техника анастомоза «конец в бок» или пластика аутоперикардальной заплатай или заплатай из ксеноперикарда. Однако при использовании чужеродных материалов у новорожденных и грудных детей достаточно высока частота рекоарктационного синдрома. Развитие рекоарктации дуги аорты на сегодняшний день остается достаточно большой проблемой при выполнении реконструктивных операций дуги аорты. Это проиллюстрировано в работах В. Uchytel, где отмечается что при реконструктивных операциях с использованием синтетических и ксеноперикардальных заплатай наблюдается высокая частота рекоарктаций дуги аорты по сравнению с использованием нативных тканей при реконструкции дуги аорты [15]. Результаты, полученные в данном исследовании, также подтверждают этот факт. Достоверно более низкий процент рекоарктационного синдрома был у пациентов, с методом реконструкции дуги аорты анастомозом «конец в бок» ( $p=0,02$ ). Группа ученых из Королевского детского госпиталя в Мельбурне также опубликовала похожие результаты [12], свидетельствующие о том, что при долгосрочном наблюде-

нии техника «конец в бок», выполняемая через срединный доступ имеет группе крайне низкий процент рекоарктаций дуги аорты, в связи с чем может быть предложена большинству пациентов с гипоплазией дуги аорты. Полученные в ходе анализа результатов данные о наличии прямой корреляционной взаимосвязи между массы тела, менее 3 кг, и процентом возникающих рекоарктаций дуги, согласуется с результатами исследования К. Zehr [16].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациенты с врожденной патологией дуги аорты относятся к группе высокого риска развития осложнений и вероятности летального исхода по причине первоначальной тяжести данной патологии и сложности технического обеспечения оперативного лечения. В связи с этим, представляется важным поиск оптимальных методов коррекции данной группы пороков. Выполнение в настоящем исследовании хирургической реконструкции дуги аорты наложением анастомоза «конец в бок» в послеоперационном периоде сопровождается значительно меньшим риском рекоарктационного синдрома. В связи с чем наложение анастомоза «конец в бок» может быть предложено большинству пациентов с врожденной патологией дуги аорты

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Синельников Ю.С., Корнилов И.А., Сойнов И.А. и др. Защита головного мозга при реконструкции дуги аорты у новорожденных // Патология кровообращения и кардиохирургия, 2013, № 3, с.5-8.
2. Синельников Ю.С., Кшановская М.С., Горбатов А.В. и др. Гипоплазия дуги аорты // Патология кровообращения и кардиохирургия, 2013, № 3, с.69-73.
3. deDivitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery // Circulation, 2001, v.104, p.1165-70.
4. Fraser C.D, Mee R.B. Modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome // Ann.Thorac. Surg., 1995, v.60, p.546-549.
5. Giordano U., Matteucci M., Calzolari A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with aortic coarctation and kidney transplantation // J Paediatr, 2000, v.136, p.520-3.

6. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation long term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctation even in the absence of recodation and prosthetic material // J Thorac Cardiovasc Surg., 2007, v.134, p.738-45.

7. Kavey R.E., Cotton J.L., Blackman M.S. Atenolol therapy for exercise-induced hypertension after aortic coarctation repair // Am J Cardiol., 1990, v.66(17), p.1233-6

8. Machii M., Becket A. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation // Ann Thorac Surg., 1997, v.64, p.516-20

9. Ou P., Bonnet D., Auriacombe L. et al. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta // Eur Heart J., 2004, v.25, p.1853-9.

10. Olivieri L., de Zélicourt D., Haggerty C. et al. Hemodynamic Modeling of Surgically Repaired Coarctation of the Aorta // Cardiovasc Eng Technol., 2011, v.2(4), p.288-295.

11. O'Sullivan J.J. Derrick G., Darnell R. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement // Heart, 2002, v.88, p.163-166.

12. Rakhra S.S., Lee M., Iyengar A.J. et al. Poor outcomes after surgery for coarctation repair with hypoplastic arch warrants more extensive initial surgery and close long-term follow-up // Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surg., 2012, v.1, p. 301

13. Rajasinghe H.A., Reddy V.M., van Son J.A.M. et al. Coarctation repair using end-to-side anastomosis of descending aorta to proximal aortic arch // Ann.Thorac. Surg., 1996, v.61, p.840-844

14. Toro-Salazar O.H., Steinberger J., Thomas W. et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair // Am J Cardiol., 2002, v.89, p.541-547.

15. Uchytel B., Aern J., Niaoovsk J. et al. Surgery for coarctation of the aorta: Long-term post-operative results // Scripta Medica (BRNO), 2003, v.76, p.347-56.

16. Zehr K., Gillinov M., Redmond M. et al. Repair of coarctation of the aorta in neonates

and infants: a thirty year experience // Ann Thorac Surg., 1995, v.59, p.33-41

#### SUMMARY

#### **Aortic arch reconstruction in patients with isolated coarctation of the aorta**

**Y.S.Sinelnikov, E.N. Hasanov, I.A. Soynov, F.A.Mirzazada**

Congenital obstruction of the aortic arch or its break, diagnosed in the neonatal period, most often, tactics require urgent surgical correction. At the moment, obtained after reconstructive operations results significantly improved, but long-term outcomes have not been satisfactory. Primarily, this is due to the fact that, on average, 25% of patients in long-term period in the ab-

sence of anatomical obstruction of the aortic arch there is a systemic vascular dysfunction and hypertension, identifies functional, structural, and macroanatomical disorders of the heart and great vessels. A wide range of disorders involving the structure of the vascular wall and started a cascade reaction of cell activation that leads to early signs of atherosclerosis and formation of aneurysms of the aorta and peripheral arteries. In 20% of operated patients in young and middle age (30-35 years) comes death.

Поступила: 19.01.2016

## **Восстановительные операции различных деформаций поверхности кожи методом механической и лазерной дермабразии**

**В.М. Галандаров**

Азербайджанский медицинский университет, учебно-хирургическая клиника; Клиника Пластической и Реконструктивной хирургии Галандар, г.Баку

При реконструкции различных рубцовых тканей на поверхности кожи широко используются методом дермабразии [1-7]. Этот метод проводится специальным вращающимся инструментом с алмазной поверхностью или специальным прибором с лазерным излучением (СО<sub>2</sub>-лазером), выравнивающей рубцовую поверхность деформированной кожи. Однако хотя после дермабразии выпуклости на поверхности кожи выравняются, имеющиеся здесь ямки не могут выравняться. С другой стороны на поверхности, выравняваемой методом дермабразии, впоследствии может развиваться рубцовая ткань, ухудшающая косметические результаты.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Заключается в разработке способа модификации для приведения имеющихся ямок в состояние нормальной кожи после восстановления различных деформаций поверхности кожи методом дермабразии и уменьшения развития рубцо-

вой ткани на выровненной поверхности кожи.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В исследовательской работе методом дермабразии были восстановлены различные деформации поверхности кожи (рубцовые ткани, образовавшиеся вследствие ожогов, рубцовые контрактуры, образовавшиеся вследствие хирургических операций и травм, дефекты тканей, образовавшиеся вследствие хирургических операций и травм и т.д.) всего у 205 пациентов.

В этих целях к 120 пациентам применяли механический метод, а к 85 пациентам - лазерный метод. 80 пациентам из 205 была исполнена классическая дермабразия, 125 пациентам – дермабразия с модификацией.

*Классическая реконструкция различных рубцовых тканей дермабразией.* В восстановлении различных деформаций поверхности кожи используют метод дермабразии. Дермабразия проводилась двумя способа-

ми: 1) механическим - вращающимся инструментом с алмазной поверхностью; 2) СО<sub>2</sub>-лазером- специальным прибором с лазерным излучением, выравнивающим рубцовую поверхность деформированной кожи. После этого на ту область была наложена однослойная марля с фурацилином, а сверху накладывали стерильную повязку на срок 24 часа. А однослойная марля, пропитанная мазью фурацилин, оставлена на поверхности кожи в течение 10 дней.

Для выполнения дермабразии механическим способом деформированная поверхность кожи должна обрабатываться специальным вращающимся инструментом с алмазной поверхностью под лупой, увеличивающей в 4 раза. Для выполнения дермабразии СО<sub>2</sub>-лазером поверхность кожи должна быть обработана специальным прибором с лазерным излучением, выравнивающим рубцовую поверхность выжиганием. *Длительность* импульса и время воздействия подаваемого лазерного излучения регулируется посредством кнопок, имеющих на циферблате прибора. Наконечник прибора держится перпендикулярно на расстоянии 2см от поверхности кожи. При проведении операции пользуются специальными защитными и увеличивающими очками. В отличие от механической дермабразии эта операция проводится бескровно. После лазерной дермабразии для удаления частиц некротических тканей обработанная поверхность кожи промывалась стерильным физиологическим раствором. После этого на ту область была наложена однослойная марля с фурацилином, а сверху накладывали стерильную повязку на срок 24 часа. А однослойная марля, пропитанная фурацилином, оставлена на поверхности кожи в течение 10 дней.

*Модификация с применением аутогенной жировой ткани при реконструкции различных рубцовых тканей дермабразией.* Мы предложили специальный метод для приведения имеющихся ямок в состояние нормальной кожи после восстановления различных деформаций поверхности кожи методом дермабразии. Суть данного метода заключа-

ется во введении аутогенной жировой ткани под ямки во время операции: жировая ткань, взятая из жировых областей тела (из области живота, ягодицы) специальными инструментами вводится в эту область. В результате чего ямки на поверхности кожи устраняются после дермабразии.

На поверхности кожи, выравниваемой посредством дермабразии, впоследствии может развиваться рубцовая ткань. А это ухудшает косметические результаты дермабразии. Во избежание этого после дермабразии мы рекомендовали наложить на поверхность кожи повязку, пропитанную раствором кеналога с условием ежедневной смены повязки. Эта повязка предотвращает развитие впоследствии рубцовой ткани на поверхности кожи.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** У пациентов, кому была исполнена классическая дермабразия, получение естественного вида с устранением косметического дефекта не было удовлетворительным во всех случаях. Наличие у некоторых пациентов ямок в определенных частях поверхности кожи после восстановления дермабразией, а также развитие впоследствии рубцовой ткани на поверхности кожи, выравниваемой посредством дермабразии, оказали отрицательное влияние на косметические результаты (рисунки 1). Для устранения этих влияний иногда возникала необходимость повторных операций (2-5 раз) дермабразии. Для уменьшения количества повторных операций дермабразии выбор времени проведения операции имеет большое значение. Так, целесообразно проводить операции дермабразии, когда пигмент меланина на коже содержится в минимальном количестве (зимой). Так как повторные операции дермабразии могут быть проведены с 25-30 дневными интервалами, в некоторых случаях, в частности при многочисленных дермабразиях, соблюдение принципа сезонности становится невозможным. В противном случае, несмотря на то, что косметический вид на поверхности кожи, подвергшейся дермабразии, улучшается, она заметно отличается от окружающей здоровой кожи по пигментированному цвету.



**Рис.1. Последующий косметический вид после восстановления классической дермабразией деформации, образованной после ожога кожи лицевой области**

У 125 пациентов была проведена модифицированная версия операции дермабразии. Таким образом, как уже отмечено выше, наличие у некоторых пациентов, кому была исполнена классическая дермабразия, ямок на поверхности кожи после восстановления, а также развитие впоследствии рубцовой ткани на поверхности кожи, выравниваемой посредством дермабразии, оказывают отрицательное влияние на косметические результаты.

Для предотвращения этого во время операции под данные ямки была введена аутогенная жировая ткань. В результате чего ямки на поверхности кожи устранились после дермабразии (Рис. 2). А для устранения раз-

вития рубцовой ткани на выравниваемой посредством дермабразии поверхности кожи, после дермабразии на поверхность кожи была наложена пропитанная раствором кеналог повязка на срок 10 дней с условием ежедневной смены повязки. Так как применяемая модификация уменьшает также количество повторных операций дермабразии, стало возможным соблюдение принципа сезонности, и таким образом, кожа, подвергшаяся дермабразии, не отличалась от окружающей здоровой кожи по пигментированному цвету. В результате чего поставленный косметический результат был достигнут намного раньше.



**Рис. 2. Последующий косметический вид после восстановления модифицированной версией дермабразии деформации, образованной после ожога кожи лицевой области.**

**Таблица 1. Частота распространенности косметических дефектов после восстановления различных деформаций поверхности кожи посредством классических и модифицированных операций дермабразии**

Косметические дефекты	Классическая Дермабразия (80 пациентов)	Модификационная версия дермабразии (125 пациентов)
Наличие неровности (шероховатости) и ямок на поверхности кожи	18 (22,5%)	12 (9,6%)*
Развитие на поверхности кожи рубцовой ткани	15 (18,8%)	4 (3,2%)**
Повторная дермабразия	72 (90%)	45 (36%)*

Примечание: по сравнению с классическими операциями разницы статистически достоверны (\*- $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ ).

Частота распространенности косметических дефектов после восстановления различных деформаций поверхности кожи посредством классических и модифицированных операций дермабразии приведена в сравнительной таблице 1.

Было установлено, что после восстановления посредством классической и модифицированной дермабразии частота распространенности косметических дефектов существенно отличается. Так, наличие неровности (шероховатости) и ямок на поверхности кожи после классической дермабразии встречается у 22,5% пациентов, а после модифицированной дермабразии - у 9,6% пациентов ( $p < 0,05$ ). Развитие рубцовой ткани после классической дермабразии встречается у 18,8% пациентов, а после модифицированной дермабразии - только у 3,2% пациентов ( $p < 0,01$ ). Кроме того, возникла необходимость в повторной дермабразии после классической дермабразии у 90% пациентов, а после модифицированной дермабразии только у 36% пациентов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, методы совершенствования, предлагаемые нами для операций дермабразии, устраняют ямки на поверхности кожи после дермабразии и существенно предотвращают развитие рубцовой ткани, которое может развиваться впоследствии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Barthe P.G., Slayton M.H., Manstein D. Intense focused ultrasound: evaluation of a new treatment modality for precise microcoagulation within the skin // *Dermatol., Surg*, 2008, vol.34, p.727-734.
2. Caruso-Davis M.K., Guillot T.S., Podichetty V.K. et al. Efficacy of low-level laser therapy for

body contouring and spot fat reduction // *Obes Surg*, 2011, vol. 21, p.722-729.

3. Caviggioli F., Vinci V., Maione L. et al. Autologous fat grafting in secondary breast reconstruction // *Ann Plast Surg.*, 2013, vol.70(1), p.119.

4. Klinger M., Caviggioli F., Forcellini D., Villani F. Scars: a review of emerging and currently available therapies // *Plast Reconstr Surg.*, 2009, vol.124(1), p.330.

5. Klinger M., Caviggioli F., Klinger F.M. et al. Autologous fat graft in scar treatment: our clinical experience in 694 patients // *J Craniofac Surg*, 2013, vol.24(5), p.1610-1615

6. Smith J.E. Dermabrasion // *Facial Plast Surg*.2014, 30(1), p.35-39.

7. White W.M., Makin I.R., Slayton M.H., et al. Selective transcutaneous delivery of energy to porcine soft tissues using intense ultrasound (IUS) // *Lasers Surg Med.*, 2008, vol.40, p.67-75.

**SUMMARY**

**Restoration operations of various deformations of skin surface through mechanical and laser dermabrasias**

**V.M.Galandarov**

Teaching surgery clinic of Azerbaijan Medical University Galandar plastic and reconstructive surgery clinic

Dermabrasia method is widely used in reconstruction of various scar tissues in skin surface. Nevertheless, smoothing of bulging on skin surface after dermabrasia, the holes in this field can not be smoothed. On the other side, scar tissue, worsening cosmetic results after smoothed skin surface, made through dermabrasia, may be grown. After restoration of various deformations of skin surface through dermabrasia, modification is proposed for reduction of the growth of scar tissue on smoothed skin surface and leveling of holes in this field to normal skin

level. It is determined that modification, proposed for dermabrasia operation, removes holes on skin surface after operation and significantly

reduces the growth of the suture tissue that may be developed in later stages.

Поступила: 04.02.2016

## Первый клинический случай Синдрома Алажиля в Азербайджане

**Г.М. Насруллаева, О.М. Мамедова, С.Г. Шахсуварова, К.Э.Абдулкадырова**  
*Азербайджанский медицинский университет, Курс Иммунологии*

Синдром Алажиля (артерио-печеночная дисплазия, синдром гипоплазии желчных протоков, синдром Уотсона-Миллера) заболевание, характеризующееся недостаточным количеством или малым диаметром внутрипеченочных желчных протоков, которые выводят желчь из печени. Это наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:70000 живорожденных новорожденных [2]. Мальчики и девочки одинаково часто страдают синдромом Алажиля.

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект обусловлен частичной делецией короткого плеча хромосомы 20 (20p11-12), где находится ген Jagged 1 (JAG1) [7]. Остальные пациенты с синдромом Алажиля имеют мутации в другом гене, называемом NOTCH2 [8]. Гены JAG1 и NOTCH2 кодируют инструкции для синтеза протеинов, участвующих в так называемом сигнальном пути NOTCH, который необходим для нормального построения разных структур человеческого тела во время эмбрионального развития. Мутации в этих генах и, как следствие, ошибки в пути NOTCH, нарушают развитие желчных путей, сердца, костей черепа, позвоночника и др. Аутосомно-доминантный тип наследования означает, что одной копии дефектного гена, унаследованной от одного из родителей, достаточно для развития болезни у ребенка, что имеет место у 30 до 50% больных. Другие случаи вызываются новыми мутациями и делециями в генетическом материале, которые возникают случайно на ранней стадии внутриутробного развития. В этих случаях

не идет речь о семейной истории заболевания – родители больного ребенка могут быть абсолютно здоровы.

Первое описание синдрома представлено Vermassen и Boddaert в 1962 году. В 1973 Ватсон и Миллер предложили термин “артериопеченочная дисплазия”, наблюдая сочетание внутрипеченочного холестаза и стеноза легочной артерии [2].

Симптомы заболевания обычно заметны уже в первые 2 года жизни ребенка. Ведущие клинические проявления синдрома Алажиля обусловлены врожденной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Чаще всего синдром холестаза проявляется в первые 3 месяца жизни [1,3]. Он сопровождается появлением желтухи с зеленоватым оттенком, нарастанием размеров печени, постоянной ахолией стула, темным цветом мочи, ранним появлением кожного зуда. Увеличение печени больше за счет левой доли, гладкая, безболезненная, с закругленным краем, консистенция ее нормальная или умеренно плотная. В результате этого отток желчи затруднен и происходит накопление ее компонентов в клетках печени, что приводит к их гибели. Повышенное содержание компонентов желчи в плазме крови способствует возникновению мучительного кожного зуда. Результатом недостаточного поступления желчи в кишечник является нарушение процессов пищеварения, в том числе всасывания жирорастворимых витаминов, что сопровождается полигиповитаминозом [4].



Рис.1 Ксантома у больной синдромом Алажилия

С возрастом у некоторых пациентов на коже появляются ксантомы, что указывает на продолжительность и тяжесть застоя желчи, на степень поражения внутриспеченочных желчных ходов. У многих больных к 6 месяцам жизни желтуха исчезает, снижается уровень билирубина, нормализуется цвет кала и мочи. В последующем наблюдается чередование повторных обострений с периодами ремиссии, но с сохранением лабораторных признаков холестаза.

Поражение правых отделов сердца встречается в 85-97% случаев, наиболее частым пороком развития сердечно-сосудистой си-

стемы является периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии [5].

У больных с синдромом Алажилия наблюдаются изменения опорно-двигательного аппарата: лицевые дисморфии (широкий, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз, длинный прямой нос, выступающий подбородок, оттопыренные ушные раковины), аномалия позвоночника (расщепление тел позвонков, спинно-мозговая грыжа, уменьшение расстояния между позвонками L1-L5), короткие дистальные фаланги кисти, укорочение локтевой кости, аномалии ребер (9).



Рис.2 Внешний вид больного с синдромом Алажилия

Характерны остеопороз и задержка костного возраста. Отставание в физическом развитии сочетается в половине случаев с отставанием в психическом и половом развитии.

Одно из проявлений синдрома – поражение органа зрения, который может быть представлен наличием заднего эмбриотоксона, хориоретинальной атрофией, пигментной ретинопатией, сходящимся или расходящимся косоглазием, эктопией зрачка, аномалией диска зрительного нерва, нарушением рефракции и др [10]. Также у многих больных выявляются изменения со стороны почек – гипоплазия, поликистоз, дистопия почек, удвоение мочеточника, мочекаменная болезнь, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит. Следует отметить, что при данном синдроме часто встречается патологическое выпадение волос, в частности очаговая или гнездная алопеция.

**Диагностика.** На современном этапе диагностика синдрома Алажилия опирается на данные биопсии печени (гипоплазия желчных ходов) и не менее 3 из 5 основных клинических признаков- хронический холестаз, сердечно-сосудистая патология, аномалии позвоночника, дефекты глаз, особенности черепно-лицевого скелета.

Диагностика Синдрома Алажилия заключается в следующем:

- Анализ крови на функцию печени и содержание биологически значимые элементы.
- УЗИ печени, которое выявит увеличение печени и поможет исключить другие болезни.
- Биопсия печени, которая подтвердит патологию внутрипеченочных желчных протоков.
- Обследование у кардиолога на наличие пороков развития сердца и сосудов.
- Осмотр глаз, который может выявить задний эмбриотоксон.
- Рентген позвоночника для выявления аномалии строения костей.
- Полное обследование почек (УЗИ, ангиография, анализы крови и мочи).

Прогноз заболевания определяется степенью гипоплазии внутрипеченочных желчных

протоков, а также значимостью пороков других органов и, прежде всего, сердца.

При гистологическом исследовании печени, помимо уменьшения числа имеющихся внутрипеченочных желчных протоков, обнаруживается уменьшение количества портальных пространств за счет перипортального фиброза. В 15% случаев заболевание осложняется циррозом печени.

В лабораторных исследованиях большое значение имеют повышение уровней маркеров холестаза (холестерина, желчных кислот, β-липопротеидов, γ-глутамилтрансферазы, увеличение билирубина за счет прямой фракции, повышение в 3–5 раз щелочной фосфатазы) и умеренное увеличение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ).

**Лечение.** Лечение синдрома Алажилия направлено, главным образом, на усиление оттока желчи из печени. Это способствует нормальному усвоению пищевых веществ, дальнейшему росту и развитию ребенка. В США в настоящее время используется препарат урсодиол (Ursodiol, Actigall, Urso)- это единственное лекарство, одобренное FDA (Food and Drug Administration) для усиления оттока желчи.

Кожный зуд может ослабевать, когда отток желчи начнет улучшаться. Для облегчения кожного зуда при синдроме Алажилия применяют препараты холестирамин (Questran), налтрексон (ReVia, Depade), а также антигистаминные и увлажняющие средства. Если зуд не проходит после консервативного лечения, то назначается процедура, называемая PEBD (partial external biliary diversion). Она заключается в создании искусственного пути для оттока желчи и выведения ее через стому. При этом желчь собирается вне организма в специальный мешочек.

Трансплантация печени может потребоваться больным, у которых развилась тяжелая печеночная недостаточность. В большинстве случаев при правильном лечении только у 15% больных возникает такая необходимость. В целом, пациенты с синдромом Алажилия считаются плохими кандидатами на пересадку печени из-за многочисленных потенциальных осложнений после операции.

Дети с синдромом Алажилия должны получать специальные смеси, которые позволяют им усваивать жизненно важные жиры в кишечнике. Все больные нуждаются в высококалорийной диете, кальция, дополнительном приеме витаминов А, D, E и K. Если пероральные витаминные препараты плохо переносятся, можно некоторое время давать их парентерально.

Ксантомы, нередко возникающие при этом заболевании, обычно интенсивно растут в первые годы жизни, а потом могут уменьшаться с течением времени, и даже полностью исчезать в ответ на медикаментозную терапию. Прогноз: Согласно мировым данным 75% детей с диагнозом синдром Алажилия живут дольше 20 лет.

**Клинический случай:** Под нашим наблюдением находился девочка 6 лет с жалобами на зуд кожи, частую заболеваемость, отставание в физическом и умственном развитии. Девочка родилась от II беременности, осложнённой гриппом в первом триместре. Родилась путем кесарева сечения, с весом 3100 г и ростом 51 см. Желтуха появилась в первые сутки, физиологическая потеря веса составила 1,5 кг. В периоде новорожденности был поставлен предположительный диагноз-атрезия желчных путей, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия была неэффективна.

Общий анализ крови: эрит.- 3,70  $10^9$ /мл, Hb-97 г/л, лейл.- 5,7  $10^3$  / мл,с/яд -37%, эоз-0%, мон-6%, лим-57%. Общий анализ мочи и кала: без патологии. .

Иммунограмма: IgA-0,37 г/л , IgG-5,92 г/л, IgM-0,22 г/л, АТ к вирусу Эпштейн-Барра: IgM, IgG-отриц.

УЗИ органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, контуры ровные, чёткие, края сглажены, структура однородная, внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь деформирован, размеры 12х6мм, стенки уплотнены до 3,4мм, в просвете незначительное количество гипэхогенного содержимого. Поджелудочная железа 10х9х10мм, контуры четкие, структура однородная. Почки справа 57х24мм, паренхима 10мм, расположена обычно, ЧЛК не расширен слева не определяется.

Нейросонография - структуры головного мозга сформированы правильно. Борозды и извилины дифференцированы. Желудочковая система: правый боковой желудочек 4мм, левый-4 мм, межполушарная щель 2мм,3 желудочек 3,7мм. МРТ гол. мозга-признаки недоразвития мозолистого тела.

R-грамма грудной клетки – усиление легочного рисунка, очаговых и инфильтративных теней нет. Корни структурны. Малоинтенсивное понижение прозрачности легочной ткани справа.

ЭхоКГ: Клапанно-надклапанный стеноз легочной артерии 1 степени, ГД до 18 мм рт. ст, недостаточность клапана легочной артерии 1 степени. Дефект межпредсердной перегородки вторичный 10мм. Гипертрофия и дилатация правого желудочка. Ассиметричный клапан аорты, дилатация основания аорты с минимальной регургитацией.

Биохимический анализ крови: общий белок-72 г/л, альб-37 г/л, мочевины-4,5 ммоль/л, креатинин-49 ммоль/л, холестерин-3,7ммг/дл, билирубин прям-1,3 мкмоль/л, билирубин непр-5,5 мкмоль/л, ЩФ-325ед/л, АЛТ-24ед/, АСТ-45 ед/л, ЛДГ-508, глюкоза натощак -4,5 ммоль/л. Т4 своб.- 14,9ммол/л, ТТГ- 2,3ммол/л

Пункционная биопсия печени: внутрипеченочный холестаза, индекс склероза-0-1 балл (слабо выражен). Отсутствие желчных ходов в двух портальных трактах из трёх. Островки экстрамедуллярного кроветворения. Данные морфологические изменения не противоречат синдрому Алажилия. На УЗИ после пункции в брюшной полости поддиафрагмально справа определяется *до 1,5 мл жидкости*. В других отделах свободной жидкости нет.

**Клинический диагноз: Синдром Алажилия.**

В настоящее время состояние больной средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Жалоб нет. Соблюдается диета с ограничением острой, жирной и консервированной пищи, больная курсами принимает урсофальк. Показатели функции печени – стабильны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1.Дегтярева А.В. Дифференциальная диагностика и принципы этиопатогенетического лечения заболеваний печени и желчных путей у но-

ворожденных и детей раннего возраста: Автореф. Дис. ... д-ра мед. н. М., 2010, 40с.

2. Мухина Ю.Г., Солонищенко В.Г., Иванова Н.П. и др. Синдром Алажилия (артериопеченочная дисплазия) // Педиатрия, 2005, № 3, с. 48-54.

3. Неонатология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. М., 2009

4. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство. М., 2005, с.703-704

5. Scheimann A. Alagille syndrome // Emedicine Journal, 2012, February 7,

6. Jones KL. Ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2006, 670-671 p.

7. Warthen D.M., Moore E.C., Kamath B.M. et al. Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate // Hum Mutat., 2006, vol.27, p.436-443.

8. McDaniell R., Warthen D.M., Sanchez-Lara P.A. et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway // Am J Hum Genet., 2006, vol.79, p.169-73.

9. Fabris L., Cadamuro M., Guido M., Spirli C. et al. Analysis of Liver Repair Mechanisms in Alagille Syndrome and Biliary Atresia Reveals a Role for Notch Signaling // Am. J. Pathol., 2007, vol.171 (2), p.641-653.

10. Hirschfield G. Novel perspectives on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. EALS Postgraduate course «Cholestatic diseases of the liver and bile ducts». Berlin, 2011, p.3-69.

#### SUMMARY

#### The First Clinical Case of Syndrome Alagille in Azerbaijan.

G.M. Nasrullayeva, O.M. Mammadova, S.Q. Shahsuvarova, K.E. Abdulqadirova

Alagille syndrome (ALGS) - an inherited disease characterized by an insufficient number or small diameter of intrahepatic bile ducts. ALGS is caused by loss of function mutations in either JAG1 or NOTCH2 genes.

JAG1 and NOTCH2 genes are encoded protein synthesis necessary for the proper construction of various structures of the human body during embryonic development. Results of survey of 6 years old child with Alagille syndrome, described characteristic clinical and laboratory findings, also the results of instrumental studies, confirming the diagnosis of this rare disease.

Поступила: 25.01.2016

## Продуцирующие токсины микромицеты на пищевых продуктах детского питания

Г.А. Гулиева, Н.Ш. Ахундова

Республиканская санитарно- карантинная инспекция, г. Баку

К настоящему времени показано, что плесени могут быть ответственны за три группы неблагоприятных для человека эффектов: пищевые отравления-микотоксикозы, вызываемые грибами, микогенные аллергии и непосредственно грибковые заболевания - микозы [6].

Причиной отравления людей и животных может быть также заражение сельскохозяйственных продуктов плесневыми грибами. Согласно данным Международной организации продовольствия (ФАО), в настоящее время в мире до 25% урожая зерновых культур ежегодно загрязняются микотоксинами [2]. Употребление в пищу «пьяного» хлеба, изготовленного из перезимовавшего под сне-

гом зерна, на котором развиваются плесени фузарии, приводит к развитию алиментарно-токсической алейки (снижению лейкоцитарной защиты организма). В прошлом это заболевание называлось «септическая ангина». На сегодня известно об аллергенных свойствах ряда черных плесеней, которые потенциально опасны для человека и их общее число достигает 300-400 видов [3]. Наиболее известными из плесневых грибов, вызывающие вторичные метаболиты являются грибы рода *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. Niger*).

Заболевания аспергиллезом чаще всего развиваются на фоне иммунодефицита и существуют несколько видов: от аллергиче-

ского бронхопульмонального, когда поражены только легкие, до инвазивного, когда поражены и другие органы [1]. Виды грибов, которые известны как возможные возбудители аспергиллеза, обычно присутствуют повсеместно, могут угрожать здоровью людей, страдающих выраженными иммунодефицитами и в первую очередь здоровью малолетних детей [5].

В этой связи, целевой установкой наших исследований был контроль инфицированности ввозимой продукции в частности продуктов детского питания на предмет детекции плесневых грибов родов *Aspergillus* с использованием современных питательных сред и высокочувствительных тест-систем.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** За период исследования январь-август 2015 года было исследовано 281 проба детского питания различных стран производителей, из которых 31 проба оказалась положительной на наличие плесневых грибов и дрожжей (Рис. 1).

В работе использованы современные экспресс-тесты Food-system (validated to ISO 16140 standard) итальянской компании "Liofilchem" (Food system- system for detection and presumptive identification of pathogenic microorganism from foodstuffs). Для выделения, культивирования и идентификации плесневых грибов и дрожжей классическим методом были использованы питательные среды ведущей международной компании ВД: бульон и агар картофельный декстрозный (для культивирования дрожжей и плесневых грибов из продуктов питания и молочных продуктов), агар сабуро декстрозный.

Метод основан на высеве продукта или гомогената продукта в разведениях на питательные среды, определении принадлежности выделенных микроорганизмов к плесневым грибам и дрожжам по характерному росту на питательных средах и морфологии клеток (ГОСТ 30706-2000).

Суть метода исследования заключалась в следующем: для приготовления гомогената продукта к 10,0 ± 0,1 граммам навески детского питания - каша молочная с пребиотиками «Винни» и «Агуша» фруктового пюре добавляли 90 мл пептонно – солевого рас-

твора и гомогенизировали в мешочках в стерильных условиях в течении 10 минут в «Smarsher AES» с последующим отбором надосадочной жидкости и разведением до 10<sup>-5</sup>-10<sup>-6</sup> степени. Затем следовал посев по 1 мл из каждого разведения на среды агар картофельный декстрозный, агар Сабуро с добавлением supplementov хлоранфеникола и гентамицина, для подавления сопутствующей бактериальной микрофлоры и инкубировали посева в термостате при температуре 28°C в течении 5 суток. Параллельно из надосадочной жидкости готовили десятичные разведения с использованием бульона картофельного декстрозного (1 мл аликвоты + 9 мл отмеченной среды) и инкубировали в термостате при температуре 28° С. Вели наблюдения за посевом в течении 6, 12, 18 и 24 часов с регистрацией морфологических изменений.

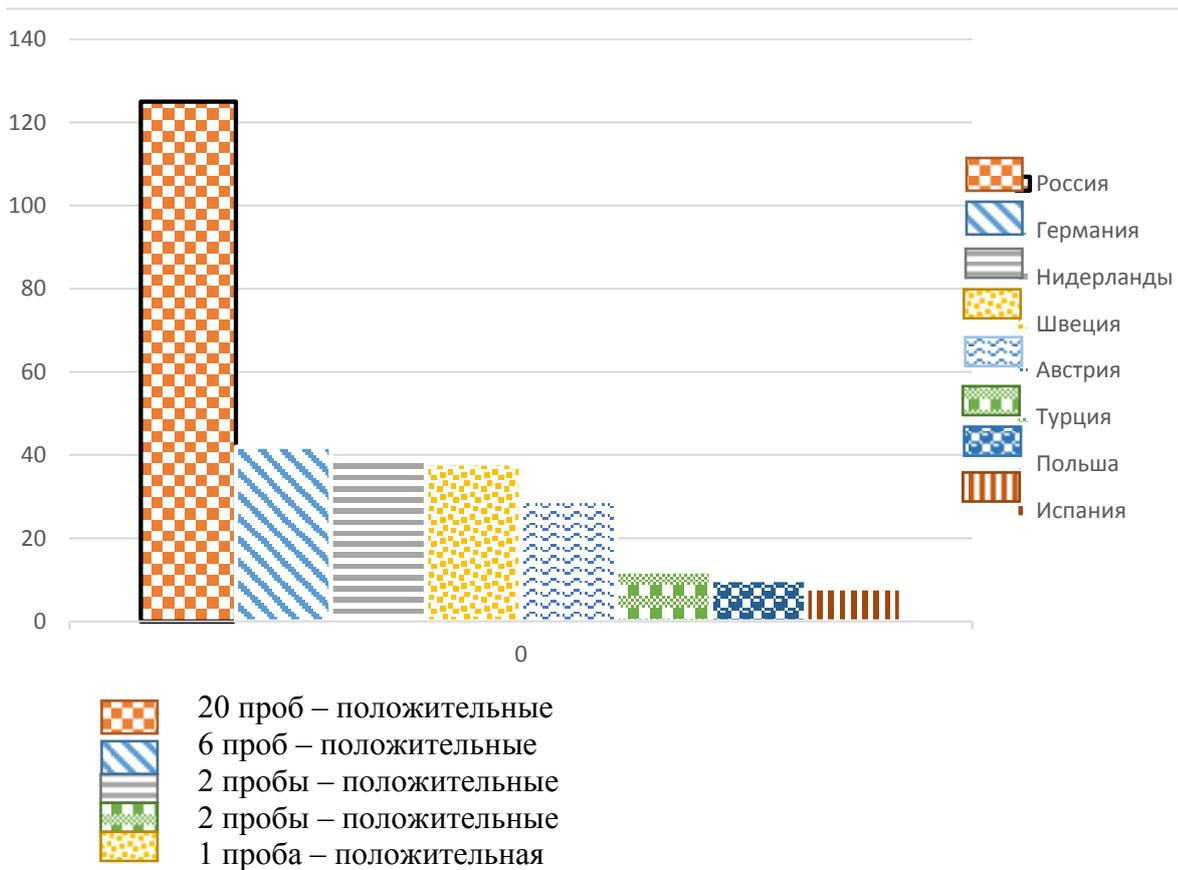
**ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.** Через 18 часов инкубации в жидких средах был отмечен рост плесневых грибов (Рис. 2). Дифференциация грибов рода *Aspergillus* была констатирована по морфологии и окраске выросших колоний на дифференциальной среде Сабуро агар (Рис.3).

Полученные результаты отображены в таблице.

Из общего количества проб детского питания 125 пробы были Российского производства, что составляет 44,48%; 42 пробы производства Германии, что составляет 14,95%, соответственно; 39 (13,88%) проб Нидерланды; 27(9,61%)-Швеция; 18(6,41%)-Австрия; 12(4,27%)- Турция; 10(3,56%)-Польша; 8(2,85%)- Испания.

Было исследовано 50 проб фруктового пюре «Агуша» на наличие плесневых грибов и дрожжей, из которых 29 проб не соответствовали требованиям промышленной стерильности, что составляет 58%. Дальнейший анализ накопленных данных показал, что частота встречаемости контаминированных проб плесневыми грибами рода *Aspergillus*, также различна для продукции различных фирм- производителей. Чаще всего вероятность обнаружения плесневых грибов и дрожжей достигает 37,75% в продуктах детского питания Российского производства. В то время как для продуктов из Швеции, Гер-

мании, Нидерландов этот показатель составляет не более 12,36% из общего числа изученных проб.



**Рис. 1.** Общее количество исследуемых проб детского питания



**Рис.2.** Рост плесневых грибов и дрожжей на жидких питательных средах в детском питании «Агуша- пюре»



**Рис.3.** Идентификация плесневых грибов и дрожжей в молочной каше «Винни»

**Таблица 1**

**Результаты исследования детского питания на наличие плесневых грибов и дрожжей.**

Наименование продукта	Страна производитель	Число КОЕ в 1 г продукта	Вид микроорганизма
«Винни» каша молочная рисово-кукурузная с бананом и с пребиотиками	Россия г Истра	Плесень, 120 kol Дрожжи, 100 kol	A. fumigatus
«Винни» каша молочная 5 злаков с пребиотиками	-	Плесень 150 kol Дрожжи 80 kol	A.niger
«Винни» каша молочная пшеничная с тыквой и с пребиотиками	-	Плесень 200 kol Дрожжи 100 kol	A.niger
«Винни» каша молочная овсяная с лесными ягодами и с пребиотиками	-	Плесень 150 kol Дрожжи 80 kol	A.flavus
«Винни» каша молочная гречневая с пребиотиками без глютена	-	Плесень 220 kol Дрожжи 70 kol	A. fumigatus
«Винни» каша молочная рисовая с пребиотиками без глютена	-	Плесень 110 kol Дрожжи 100 kol	A.flavus
«Винни» каша молочная овсяная с пребиотиками	-	Плесень 120 kol Дрожжи 60 kol	A.niger
«Винни» каша молочная кукурузная с пребиотиками	-	Плесень 210 kol Дрожжи 80 kol	A. fumigatus

Примечание: При норме ПДК плесневые грибы в 1 г продукта 100 КОЕ, дрожжи 50 КОЕ.

**Таблица 2. Результаты исследования фруктового пюре «Агуша» на наличие плесневых грибов и дрожжей**

Наименование продукта	Страна производитель	Число КОЕ в 1 г продукта
Фруктовое пюре «Агуша» яблоко	Россия г Москва	Плесени 40 kol Дрожжи 50 kol
Яблоко-банан	-	Плесени 60 kol Дрожжи 30 kol
Яблоко-персик	-	Плесени 20 kol Дрожжи 40 kol
Яблоко-творог	-	Плесени 50 kol Дрожжи 60 kol
Яблоко-сливки	-	Плесени 70 kol Дрожжи 30 kol
Груша	-	Плесени 30 kol Дрожжи 30 kol
Груша-яблоко	-	Плесени 60 kol Дрожжи 20 kol
Банан	-	Плесени 40 kol Дрожжи 30 kol
Фруктовое ассорти	-	Плесени 80 kol Дрожжи 50 kol

Примечание: согласно нормативным правовым актам- консервы группы «А» при посеве на наличие плесневых грибов, дрожжей, молочнокислых организмов- не отвечают требованиям промышленной стерильности.

Результаты исследования приводят к выводу о необходимости систематического са-

нитарно-гигиенического контроля уровня содержания плесневых грибов и дрожжей в продуктах детского питания.

В связи с этим, необходимо разработать и принять на уровне государственной политики национальную программу исследований роли токсигенных грибов и микотоксинов в производстве пищевой продукции, а также в нарушении здоровья людей, особенно детей. Целью программы будет разработка практических мер противодействия использованию их в качестве оружия для биотеррористических атак.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.Б. Микозы и микогенная аллергия как антропогена очаговые заболевания / Успехи медицинской микологии. Москва, 2005, Т.5, Глава 4, с.54-56
2. Левитин М.М. Микотоксины фитопатогенных грибов и микотоксикозы человека / Успехи медицинской микологии. Москва, 2003, Т.1, Глава4, с.148-150
3. Марфенина О., Иванова А. Многоликая плесень // Наука и жизнь, 2009, №10
4. Продукты молочные для детского питания. Метод определения дрожжей и плесневых грибов. ГОСТ- 30706- 2000, 13 с.
5. Сеидова Г.М. Санитарно-гигиеническая оценка уровня контаминации продуктов детского питания афлатоксинами / Современная микология в России. Тезисы

докладов второго съезда микологов России. Москва, 2008, Т.2, с.265

6. Sadikhova F.E., Guliyeva G.A., Ahundova N.Sh. et al Results of microbiological control of imported food with regard opportunistic funge of the genus *Aspergillus* and *Penicillium* // Sciense genesis, Czech Republic, 2015, Vol.1, p.46-50

#### SUMMARY

#### **Micromisets produces toxins in baby food**

**G.A.Guliyeva, N.Sh.Ahundova**

Target setting research was to control infection of imported products such as baby food products for the detection of fungal genera *Aspergillus* using modern culture media and highly sensitive test systems. During the study period January-August 2015 were examined 281 sample of baby food manufacturers in different countries, 31 of which the sample was positive for the presence of molds and yeasts. It has been studied 50 samples of fruit puree "Agusha" for the presence of fungi and yeast, of which 29 samples did not meet the requirements of industrial sterility, which is 58%. The findings lead to the conclusion about the necessity of systematic hygiene control levels of molds and yeasts in baby foods.

Поступила: 09.12.2015

## **Особенности введения электродной решетки в улитку при аномалиях развития внутреннего уха**

**К.Д. Юсифов, Х. М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.В. Карнеева, О.А. Пашинина, В.Н. Соколова, Д.С. Кондратчиков, А.О. Кузнецов**

*Отделение оториноларингологии Республиканского Госпиталя МВД им. А. Гейдарова, г. Баку*

*ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России», г.Москва*

В настоящее время кохлеарная имплантация является единственным методом реабилитации больных с сенсоневральной тугоухостью IV степени и глухотой [1]. Варианты аномалий развития внутреннего уха описаны и классифицированы на основании рентгенологических данных и включают в

себя мальформации улитки, преддверия, полукружных каналов, водопроводов преддверия и улитки, внутреннего слухового прохода [2,3,4]

По данным различных авторов на сегодняшний день наиболее частыми причинами повторных кохлеарных имплантаций явля-

ются миграция имплантата и/или его экструзия, техническая неисправность имплантата и неправильное расположение электродной решетки в спиральном канале улитки. В целом, частота осложнений низкая. При аномалиях внутреннего уха риск неправильного введения активного электрода в улитку увеличивается [5,14,15]. Данное осложнение по данным некоторых авторов составляет 0,17-2,12% [5,6].

Другие авторы указывают, что неправильное расположение электродной решетки является редким осложнением и составляет в среднем около 1,2% [5]. Хотя эти данные являются относительными, так как опубликованы не все случаи осложнений кохlearной имплантации.

Большой интерес представляют вопросы травмы структур внутреннего уха, сопровождающей введение активного электрода при проведении КИ. Описанные в литературе недостатки введения активного электрода через кохлеостому: акутравма, перилимфорея, возможное попадание костной стружки в просвет улитки [7,12,13], требуют разработки щадящих способов наложения кохлеостомы и обосновывают возможность трансмембранного введения электрода в улитку [8,9,10,11].

Отсутствие систематизации доступов к спиральному каналу улитки при различных аномалиях внутреннего уха, делает актуальным вопрос о разработке оптимального алгоритма хирургического этапа кохlearной

имплантации с определением способов введения активного электрода в улитку в зависимости от вида аномалии и особенностей анатомических структур среднего и внутреннего уха.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Улучшить эффективность кохlearной имплантации у пациентов с пороками развития внутреннего уха за счет оптимизации способа введения активного электрода в спиральный канал улитки в зависимости от особенностей анатомического строения среднего и внутреннего уха.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** На базе ФГБУ НКЦО ФМБА РФ с 2015 по настоящее время проведено 18 кохlearных имплантации у пациентов с врожденной аномалией внутреннего уха, двухсторонней сенсоневральной тугоухостью IV степени. Возраст пациентов от 2 до 6 лет.

Все пациенты проходили стандартное предоперационное обследование: сбор анамнеза, отологический осмотр (отоскопия, отомикроскопия), оценка неврологического статуса, тональная аудиометрия, импедансометрия, регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и эмиссии на частоте продукта искажения (ОАЭПИ), регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов мозга (КСВП), энцефалография, КТ височных костей и МРТ внутреннего уха.

**Таблица 1. Распределение пациентов по типу аномалии улитки**

Аномалии улитки	N	%
Неполное разделение улитки тип 2 (аномалия Мондини)	10	56
Неполное разделение улитки тип 1	5	28
Общая полость (common cavity)	3	16

После предварительной оценки результатов предоперационного обследования все 18 пациентов прошли отбор на кохlearную имплантацию. В исследование включены аномалия развития самой улитки (Таблица 1), остальные мальформации внутреннего уха не перечислены, так как не имели значения в определении хирургической тактики. Кохlearная имплантация произведена 10 пациентам с аномалией Мондини, 5

пациентам с неполным разделением улитки 1 типа и 3 пациентам с общей полостью улитки и преддверия.

Операция проводилась во всех случаях в условиях эндотрахеального наркоза, проводились все этапы классической методики КИ, включающие заушный С-образный разрез, формирование кожных и надкостничных лоскутов, подготовку ложа для имплантата, расширенную мастоидотомию, заднюю тимпанотомию.

У всех пациентов с предварительным учетом особенностей структур височных костей по данным КТ височных костей и МРТ внутреннего уха, мастоидотомия расширялась до твердой мозговой оболочки кверху, кзади до сигмовидного синуса, синодуральный угол расширялся и истончалась задняя стенка наружного слухового прохода. Задняя тимпанотомия максимально расширялась для обеспечения хорошей визуализации всех структур среднего уха и удобства проведения хирургических манипуляций. Для определения дальнейшей хирургической тактики принимали во внимание выраженность мыса и глубина ниши окна улитки, ориентирами служили: пирамидальный отросток и сухожилие стременной мышцы, тимпанальный сегмент канала лицевого нерва.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** У пациентов с неполным разделением улитки 2 типа (аномалия Мондини) была визуализирована ниша окна улитки во всех 10 случаях, расположение и проекция основного завитка были определены и не отличались от нормальной анатомии. После идентификации ниши окна улитки удаляли навес над ее окном, вскрывали мембрану круглого окна и активный электрод вводили трансмембранно.

Во всех случаях с неполным разделением улитки 2 типа (N 10) полностью был введен стандартный активный электрод. При телеметрии имплантата определялось высокое сопротивление на 2 из 20 электродов у 3 пациентов. Акустические рефлексы со стороны сухожилия стременной мышцы у 4 пациентов не фиксировались, в таких случаях проводилась телеметрия нервного ответа, при которой были получены четкие ответы при стимуляции 17-18 из 20 электродов.

Во всех 5 (28%) случаях с неполным разделением улитки 1 типа был введен стандартный активный электрод. У 2 пациентов этой группы удалось ввести в канал улитки 18 из 20 электродов, у 3 - 17 из 20 электродов. При телеметрии импланта у 3 пациентов с неполным разделением улитки 1 типа определялось высокое сопротивление на 5 из 20 электродов. Акустические рефлексы со стороны сухожилия стременной мышцы у 2 пациентов не фиксировались, в таких случа-

ях проводилась телеметрия нервного ответа, при которой были получены четкие ответы при стимуляции 15-16 из 20 электродов.

В случае общей полости (common cavity) у всех 3 (16%) пациентов отсутствовало разделение между преддверием и улиткой. Оба этих образования формировали большую кистоподобную полость, в которую был введен укороченный электрод: 7 из 12 электродов у 2 пациентов и 6 из 12 у 1 пациента. При телеметрии имплантата определялось высокое сопротивление на 2-6 из 12 электродов у 2 пациентов. Акустические рефлексы со стороны сухожилия стременной мышцы ни у одного пациента получить не удалось, были получены четкие ответы при телеметрии нервного ответа при стимуляции 6-10 из 12 электродов.

Недоразвитие мыса и атипичное расположение окна улитки под выражено развитым пирамидальным отростком или медиально расположенным лицевым нервом были выявлены у 3 из 5 пациентов с неполным разделением улитки 1 типа и у 1 пациента с общей полостью (common cavity). Во всех 4 случаях для визуализации окна улитки потребовалось пересечение сухожилия стременной мышцы и частичное удаление пирамидального отростка. После удаления костного навеса вскрывали мембрану окна улитки и активный электрод вводили трансмембранно в ее передне-нижнем отделе с учетом направления основного завитка улитки.

Высокое расположение луковицы внутренней яремной вены и отсутствие её костной стенки обнаружены у 4 (22,2%) пациентов. В таких случаях для предотвращения травмы *bulbus jugularis* накладывали кохлеостому отступая от луковицы яремной вены кпереди и кверху по ходу основного завитка. После вскрытия спирального канала улитки через наложенную кохлеостому вводили активный электрод. Кохлеостому в последующем тампонировали фрагментом аутомышцы.

У 6 пациентов выявлено медиальное расположение лицевого нерва, у 2 было произведено вскрытие его костного канала при расширении задней тимпанотомии. В послеоперационном периоде у всех больных отсутствовали признаки периферической

нейропатии VII пары черепно-мозговых нервов.

В ходе 9 (50%) из 18 хирургических вмешательств, при вскрытии улитки возникала интраоперационная ликворея (Гашер-синдром). Ликворея наполнения была у 4 пациентов с аномалией Мондини и 1 пациента с неполным разделением улитки 1 типа. Фонтанирующее истечение ликвора наблюдалось у 1 пациента с аномалией Мондини, 1 больного с неполным разделением улитки 1 типа, 2 больных с общей полостью. Тактика ликвидации ликвореи зависела от степени ее выраженности. Для окончательной остановки ликвореи выполняли тщательную тампонаду окна улитки фрагментом аутомышцы размером 6,0 - 8,0 мм. Укладка аутомышцы, в случае введения активного электрода через мембрану окна улитки, проводили после частичного снятия костного навеса над нишей окна улитки и освобождения ее от слизистой выстилки для более тщательной фиксации аутомusшечного трансплантата. Во всех случаях ликворея полностью остановлена. Для обеспечения хорошей визуализации просвета спирального канала улитки (за счет аспирации поступающего ликвора) и предупреждения попадания электродной решетки во внутренний слуховой проход аспиратор устанавливали в нижней части окна улитки или сформированной кохлеостомы таким образом, чтобы кончик аспирационной трубки закрывал ход во ВСП. Введение активного электрода по установленному в области нижней части окна улитки или кохлеостомы аспиратору предотвращало попадание электрода во внутренний слуховой проход.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

– Обеспечение хорошей визуализации окна улитки с трансмембранным введением активного электрода в спиральный канал у пациентов с аномалиями развития внутреннего уха минимизирует травму спирального органа улитки, позволяет контролировать ликворею и получать хорошие результаты слухоречевой реабилитации.

– В случае высокого расположения луковицы яремной вены с закрытием ниши окна улитки методом выбора является введение активного электрода в спиральный канал улитки через кохлеостому.

– В случае интраоперационной ликвореи у пациентов с аномалиями улитки введение активного электрода по установленному в области нижней части окна улитки/кохлеостомы аспиратору обеспечивает надлежащую визуализацию спиральной пластинки и предотвращает попадание электрода во внутренний слуховой проход.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диаб Х.М.А., Дайхес Н.А., Сираева А.Р. и др. Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у шестимесячного ребенка с менингитом в анамнезе // Вопросы современной педиатрии, 2015, Т.14, № 4, с. 519-521.
2. Jackler R.K., Luxford W.M., House W.F. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis // Laryngoscope, 1987, vol.97, p.1-14.
3. Sennaroglu L., Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations // Laryngoscope, 2002, vol.112, p.2230-2241.
4. Perez R., Salem R., Roland J.T. Fluoroscopic assisted cochlear implantation in children with inner ear malformations // Harefuah, 2014, vol.53, p.713- 753.
5. Yu-Lan M.Y., Jerry W.L., John S. et al. Cochlear Implant Electrode Misplacement: Incidence, Evaluation, and Management // Laryngoscope, 2013, vol. 123, N3, p.757-766.
6. Tange R.A., Grolman W., Maat A. Intracochlear misdirected implantation of a cochlear implant // Acta Otolaryngologica, 2006, vol.126, p.650-652
7. Кузовков В.Е., Янов Ю.К. Оптимизация проведения хирургического этапа кохлеарной имплантации у детей // Российская оториноларингология, 2009, №1, с.84-89.
8. Cochlear implantation via the round window membrane minimizes trauma to cochlear structures: a histologically controlled insertion study // Adunka O., Unkelbach M., Mack M. et al. / Acta Otolaryngol., 2004, v.124, p.807-812.
9. Colletti V., Fiorino G. New window for cochlear implant insertion // Acta Otolaryngol., 1999, v. 119, p.214-218.
10. Li P., Wang H., Northrop C. et al. Anatomy of the round window and hook region of the cochlea with implications for cochlear implantation and other endocochlear surgical procedures // Otol Neurotol., 2007, v. 28, N 5, p.641-648.
11. Диаб Х.М., Ильин С.Н., Сугарова С.Б. Влияние размеров окна улитки на определение тактики проведения хирургического этапа кохлеарной имплантации и вибропластики // Рос Оторинолар., 2012, №4, p.34-39.
12. Kösling S., Schneider-Möbius C., König E, Meister E. Computer tomographie bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine Felsenbeinmissbildung // Radiologie, 1997, vol.7, p.971-976.
13. Sennaroglu L., Aydin E. Anteroposterior approach with split ear canal for cochlear implantation in severe malformations // Otol. Neurotol., 2002, vol.23, N 1.-P. 39-43.

14. Papsin B.C Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy // Laryngoscope, 2005, vol. 115

15. Phelps P.D. Cochlear implants for congenital deformities // Laryngol. Otol., 1992, vol.106, p.967-970.

**SUMMARY**

**Features of active electrode array insertion in cases of inner ear malformation.**

**K.D. Yusifov, K.M. Diab, N.A. Daikhes, O.V. Karneeva, O.A. Pashchinina, V.N. Sokolova, D.S. Kondratchikov, A.O. Kuznetsov**

**Department of otorhinolaryngology of State Hospital of Ministry of Internal Affairs named after A. Heydarov, Baku; Clinical Centre of Otorhinolaryngology of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow**

Objective: To improve the results of cochlear implantation (CI) in patients with abnormalities of the inner ear due to the safe introduction of the electrode array in the cochlea spiral channel given the anatomical structures of the middle and inner ear. The study included 18 patients

with a congenital abnormality of the inner ear, bilateral sensorineural hearing loss grade IV qualifiers for cochlear implantation. Indications for drilling cochleostomy were high position bulbs internal jugular vein and the absence of its bony walls (4 patients, 22.2%), in other cases it was possible to identify the round window of the cochlea, and implement transmembrane administration of the active electrode In 9 (50%) cases there was cerebrospinal fluid leakage, successfully stopped by careful tamponade cochleostomy/round window niche using muscle flap. Ensuring a good imaging window of the cochlea to the transmembrane administration of the active electrode in the spiral channel of the cochlea in patients with abnormalities of the inner ear makes it possible to minimize the trauma the spiral organ snail control liquorrhea and get good results audioverbal rehabilitation.

Поступила: 30.12.2015

**Сравнительная динамика эффективности антитромботической профилактики, проводимой беременным женщинам с отличительными формами антифосфолипидного синдрома в дородовой период**

**Курбанова Д.Ф., М.А.Кулиева**

*Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии; Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку*

Согласно данным ряда авторов, основной причиной тромботических осложнений является антифосфолипидный синдром (АФС), наблюдаемый у беременных женщин со свойственной ему гиперсекрецией антител по отношению к фосфолипидам. Время циркуляции антифосфолипидных антител (АФА) и многофакторность поражения в гемостатической системе при данном заболевании способствуют тому, что указанный аутоиммунный процесс становится слишком опасным по отношению к тромботическим осложнениям [1-3]. Для реализации тромбофилического состояния женщин в большинстве случаев выступают та-

кие факторы риска, как беременность и послеродовой период. С этой точки зрения, абдоминальные роды также считаются серьезным фактором риска [4,5]. Из акушерской практики известно, тромбоз и тромбоэмболии наиболее часто встречаются в послеродовой (после хирургического вмешательства) период. А основная причина тромбоэмболических осложнений состоит в длительном послеродовом постельном режиме и в применении эстрогенов с целью ослабления лактации [5,6]. Кроме этого, в некоторых исследовательских работах было доказано, что тромбозы глубоких вен встречаются в 75% в дородовой период, а в

данный период от 1/3 до 1/2 тромботических случаев приходится на период до 15-недельной беременности [2,7]. Другие исследователи отмечают идентичную встречаемость тромбоза глубоких вен каждые три триместра [4].

При том, что беременность повышает риск тромбоза в 5-6 раз, тогда как абдоминальные роды повышают риск тромбоза в 10-15 раз.

Уровень смертности от тромботических осложнений после операции кесарева сечения, по сравнению с вагинальными родами, повысился в соотношении 10:1 [3,4,5]. В среднем, в 7-15% случаев с тромбозом при прежней беременности (согласно данным различных авторов, от 0,5% до 21%), в последующей беременности тоже будут иметь место тромботические осложнения. Повышающаяся во время беременности физиологическая гиперкоагуляция ввиду своей значимости ставит перед исследователями уникальные задачи [8].

Учитывая отмеченное выше, определение АФА до родов, а также вопрос ранней диагностики АФС высоко актуальны и являются основой проведения профилактики тромботических осложнений данной категории беременных женщин [4, 9].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Основной целью исследования была сравнительная оценка эффективности антитромботической профилактики, проведенной беременным женщинам с различными формами АФС в период до кесарева сечения.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Основу исследования составил анализ клинических наблюдений и лабораторных исследований беременных женщин с различными формами АФС, находящихся в 2008-2014-е годы на обследовании и лечении в НИИ Акушерства и Гинекологии и кафедре акушерства и гинекологии АМУ Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

На основании отмеченных клинико-лабораторных критериев были выделены 92 женщины в возрасте от 19 до 41 года, составившие 3 основные исследовательские группы. Первую и вторую группы составили 64 больные, полностью соответствующие кли-

ническим и лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома.

В первую группу были включены 35 беременных женщин с первичным АФС, во вторую - 29 беременных с вторичным АФС (аутоиммунные заболевания соединительной ткани - системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), а в третью - 28 беременных женщин с серологическими признаками АФС.

Объем проводимых мероприятий был определен на основе предполагаемого исследования. В эти мероприятия входили: анализ анамнестического материала; проведение опытов, направленных на определение волчаночного антикоагулянта и антитела антикардиолипина; разработка адекватных профилактических мероприятий с целью коррекции гемостазиологических и циркуляторных нарушений у беременных в дородовой период. Контрольную группу составили 22 больные без антикоагулянта лупуса и антифосфолипидного антитела (негатив-тест) и с физиологически нормальным течением беременности, и это способствовало созданию сравнительной группы. В анамнезе этих беременных наследственных и аллергических заболеваний не было отмечено. Их средний возраст составил  $29,4 \pm 1,4$ . Исследования проводились, начиная с I триместра беременности, затем - на 21-23-ей неделе, 27-28-ой неделе и 32-34-ой неделе. Определение сгущенности комплексов неактивного тромбин-антитромбина III (ТАТ) проводилось иммуноферментным методом с помощью набора «Enzygnost-ТАТ» (Boehringerwerke, Германия) на спектрофотометре «Boehringer-ELISA-Photometr». Концентрацию F<sub>1+2</sub> фрагментов протромбина определяли иммуноферментным методом в исследуемом образце плазмы крови с использованием набора «Enzygnost F<sub>1+2</sub>» (Boehringerwerke, Германия). Концентрация ранних высокомолекулярных фрагментов фибрина и фибриногена была определена методом Hawier. С этой целью в условиях использования фибринных мономеров, а также продуктов деградации фибрина (ПДФ) были применены микробные клетки коагулаза-негативных стафилококковых штаммов, обладающих адгезивной способностью. Определение D-димера основыв-

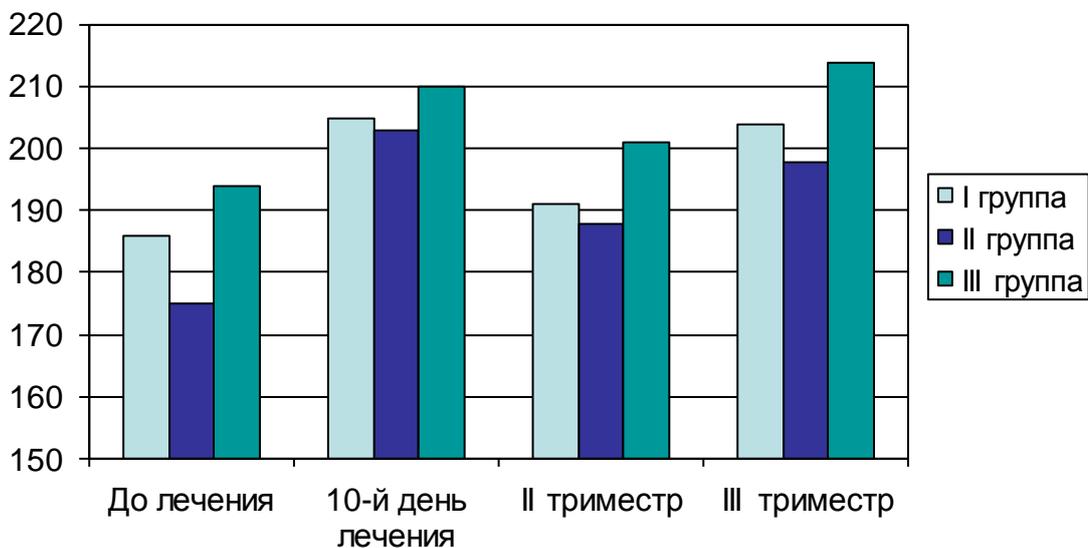
валось на взаимном действии высоко-специфичного антитела, зафиксированного на латексных частицах, и D-димера с помощью латексного опыта «Dimer-test» (Agen, Австрия). Исследование агрегации тромбоцитов было проведено методом Ворна на агрегометре «Chonolog» (Франция). Принцип метода основывался на фотоэлектрической регистрации динамики изменений оптической плотности образца плазмы, содержащей много тромбоцитов, при перемешивании с индукторами агрегации. В качестве индукторов агрегации использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ)  $1 \times 10^{-3}$  М,  $1 \times 10^{-5}$  М,  $1 \times 10^{-7}$  М, раствор адреналина  $1 \times 10^{-4}$  М, раствор ристомидина  $1 \times 10^{-3}$  М и коллагеновый раствор 0,04 мг/мл.

С учетом современных рекомендаций был проведен статистический анализ полученных во время исследования всех цифровых показателей. Учитывая количество показателей групп, с целью установления разницы между показателями был использован непараметрический способ-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни).

**ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** На основании предлагаемого анализа результатов клинико-лабораторных исследований беременных женщин с первичным и вторичным АФС, а также с циркуляцией АФА, можно высказать суждение об эффективности низкомолекулярного гепарина у данной категории больных. Проведенная антитромботическая терапия с

применением профилактической дозы низкомолекулярного гепарина позволила предотвратить в III группе тромбофилию, а в I и во II группах - лабораторные признаки уже развившегося на 7-10 дни лечения хронического DDL-синдрома. По одному случаю во второй и третьей группах с целью устранения видимых изменений была применена лечебная доза низкомолекулярного гепарина - фраксипарина (225 МЕ/кг, 2 раза в день).

При назначении низкомолекулярного гепарина до начала лечения, спустя 7-10 дней со дня начала лечения и через каждые последующие 6 недель в периферической крови было определено количество тромбоцитов. После назначения фраксипарина отмечалась положительная динамика, сопровождаемая нормализацией в количестве тромбоцитов. Так, на 10-ый день лечения, во время проведения во II и III триместрах исследований ни у больных с выявленным первичным нарушением, ни во всей группе в целом отрицательная динамика не наблюдалась. В период наблюдения ни в одной из групп не была встречена тромбоцитопения, индуцированная гепарином. Напротив, по сравнению с периодом до лечения, на фоне лечения фраксипарином мы наблюдали еще большее повышение количества тромбоцитов. Этот признак наиболее показательным был у беременных женщин III группы с циркуляцией антифосфолипидных антител (Рис. 1).



**Рис. 1. Сравнительная характеристика среднего количества**

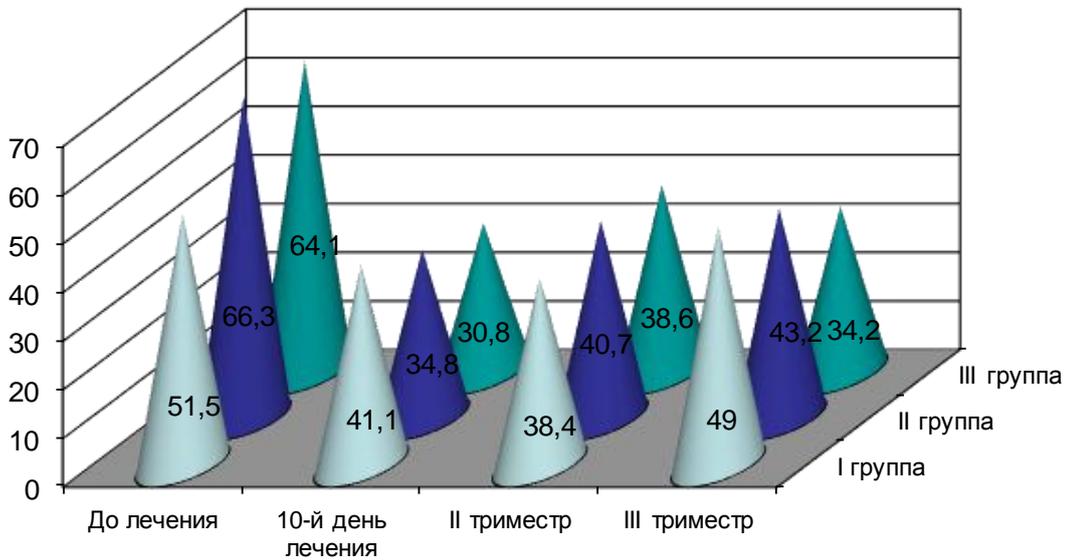
**тромбоцитов в различные периоды у больных различных групп**

В нашем исследовании с целью оценки эффективности терапии определялись маркеры внутрисосудистой свертываемости. Практически, оценивая позитивный эффект профилактики тромбофилических осложнений низкомолекулярного гепарина, мы пришли к такому выводу, что если профилактика проводится с раннего периода беременности и в постоянном режиме, то даже отсутствие признаков ДВС-синдрома не должно стать показанием к остановке антитромботического лечения.

Динамический контроль за параметрами агрегации тромбоцитов доказал, что фраксипарин значительно тормозящее действует на индуцированную АДФ и ристоцетином агрегацию тромбоцитов. Са-

мое высокое тормозящее действие отмечено на 7-10-ый дни лечения (Рис. 2).

Действие фраксипарина на активность агрегации тромбоцитов была оценена в каждой из трех групп спустя 10 дней со дня начала лечения, на 20-28 неделе беременности и за один день до родов. При применении в качестве индуктора стимуляции адреналина, АДФ и ристоцетина на 10-ый день использования низкомолекулярного гепарина ни в одной из групп не была отмечена гиперфункция тромбоцитов. В период до лечения в тромбоцитарной цепи после назначения фраксипарина была устранена первичная гиперактивация и наблюдалась нормализация функции агрегации тромбоцитов.



**Рис. 2. Агрессия тромбоцитов (в %) при стимуляции Ристоцетином**

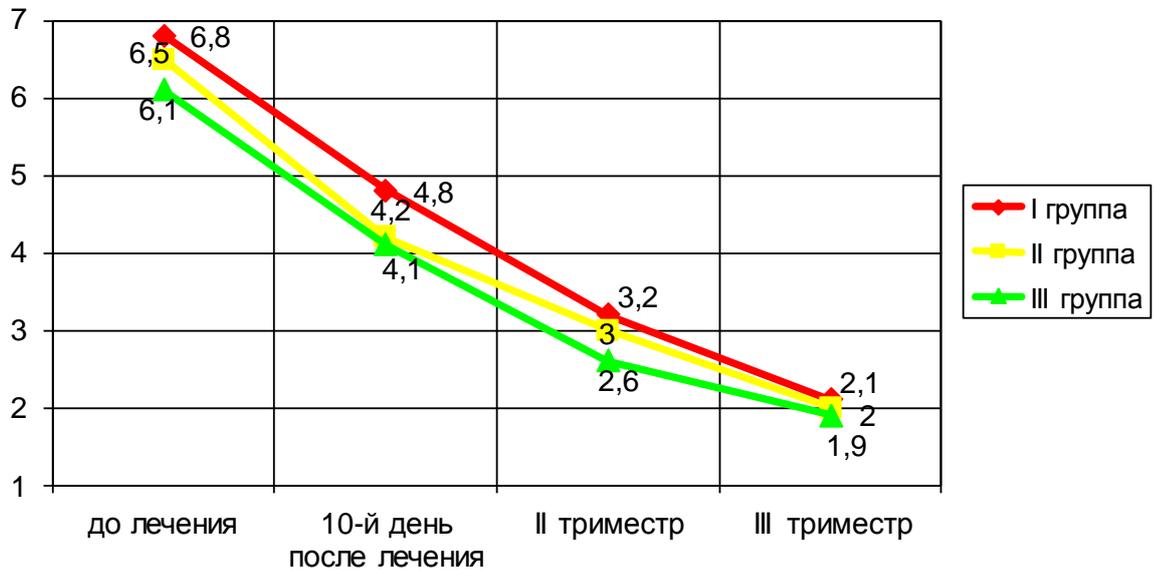
Как видно из рисунка, удалось стабильно сохранить данную нормализацию до родового периода, а это очень существенно с точки зрения профилактики тромбофических осложнений. При продолжительном лечении низкомолекулярным гепарином 28-30-ые недели гестации можно считать оптимальным временем для контроля функции тромбоцитарной цепи гемостаза, а также в гестационном процессе в случаях клинических осложнений с целью его своевременной коррекции. В наших наблюдениях на фоне исполь-

зования фраксипарина ни в одном случае мы не встретили тромбоцитопению, индуцированную гепарином. В период до проведенного лечения у 6 беременных женщин (в I и во II группах) прогрессивное уменьшение количества тромбоцитов было расценено нами как тромбоцитопения.

В период до применения низкомолекулярного гепарина (фраксипарина) у беременных женщин основных групп с антифосфолипидным синдромом было обнаружено повышение концентрации тромбин-анти-

тромбинового комплекса. Так, указанный показатель в период до лечения в I группе составил  $6,8 \pm 2,1$  мкг/л, во II группе -  $6,5 \pm 1,1$

мкг/л, а в III группе -  $6,1 \pm 2,6$  мкг/л ( $p < 0,01$ ) (Рис. 3).



**Рис. 3. Динамика комплексов ТАТ в различных группах**

На 10-ый день со дня начала лечения фраксипарином, во время проводимого во II и III триместрах беременности лечения наблюдалось стабильное уменьшение концентрации тромбин-антитромбиновых комплексов. Итак, эти показатели, снизившись непосредственно до родов, то есть в III триместре, в I группе составили  $2,1 \pm 1,36$  мкг/л, во II группе -  $2,0 \pm 1,51$  мкг/л, а в III группе -  $1,9 \pm 0,8$  мкг/л. Иными словами, по сравнению с периодом до лечения, его концентрация в плазме уменьшилась приблизительно в 3 раза ( $p < 0,01$ ). А это дает основание считать, что значительно уменьшилась вероятность тромбообразования и внутрисосудистой свертываемости у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом с высоким риском тромботических осложнений.

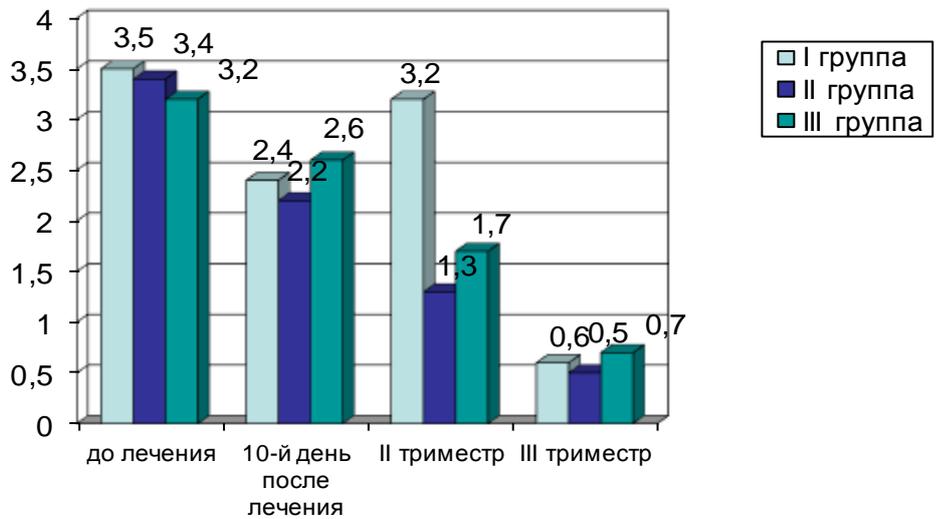
После определения низкомолекулярного гепарина и устранения ДВС-синдрома прослеживалась положительная динамика с нормализацией количества тромбоцитов. В одном случае при первичной тромбоцитопении требовалось лечение кортикостероидами. В контрольных исследованиях ни в одном случае не было отмечено (повышение) удлинение показателей АВР (актив-

рованное время рекальцификации) и АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). Учитывая возможность эффекта сбора действий, низкомолекулярный гепарин и антиагрегантную терапию мы не использовали одновременно. У беременных женщин с антифосфолипидным синдромом основных групп в период до использования низкомолекулярного гепарина (фраксипарина) было выявлено повышение концентрации F1+2 фрагментов протромбина (Рис. 4).

Итак, в период до лечения данный показатель составил: в I группе -  $3,5 \pm 1,02$  нмол/л, во II группе -  $3,4 \pm 1,3$  нмол/л, а в III группе -  $3,2 \pm 1,1$  нмол/л.

Было выявлено уменьшение концентрации F<sub>1+2</sub> фрагментов протромбина на 10-ый день со дня начала лечения фраксипарином, во время проводимых во II и в III триместрах исследований. Так что, указанные показатели уменьшившись непосредственно до родов, то есть в III триместре, составили: в I группе  $0,6 \pm 0,017$  нмол/л, во II группе -  $0,7 \pm 0,24$  нмол/л, а в III группе -  $0,6 \pm 0,36$  нмол/л ( $p < 0,05$ ). А это дает основание утверждать, что активность свертываемости крови у беременных женщин с антифосфо-

липидным синдромом с высоким риском уменьшена. тромботических осложнений достаточно



**Рис. 4. Динамика концентрации F<sub>1+2</sub> фрагментов протромбина в различных группах**

Таким образом, на основании проведенных наблюдений на фоне продолжительного непрерывного режима лечения низкомолекулярным гепарином у беременных женщин с первичным и вторичным АФС мы пришли к такому заключению, что у беременных женщин отмеченной категории, начиная с раннего периода, проведение антитромботической профилактики с применением низкомолекулярного гепарина является показанием. Отмеченный выше подход способствует претворению в жизнь профилактики тромбоэмболических осложнений, обеспечиванию еще более адекватного развития плаценты, а это, в свою очередь, уменьшает количество преждевременных родов, антенатальную гибель плода, материнскую смертность и встречаемость различных тромботических осложнений. А беременные женщины с циркуляцией антифосфолипидного антитела, с точки зрения нарушения беременности и других тромботических осложнений, составляют группу высокого риска.

Отсутствие потребности постоянного гемостазиологического скрининга, минимальное количество сопутствующих действий при продолжительном использовании, позитивный прием со стороны больных - все это позволяет использовать

низкомолекулярные гепарины как препараты выбора при антитромботической профилактике и лечении беременных женщин с антифосфолипидным синдромом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Изд-во Руссо. 2002, с. 344.
2. Tektonidou M.G., Laskari K., Panagiotakos D.B., Moutsopoulos H.M. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies // *Arthritis Rheum.*, 2009, v.61, p.29-36.
3. Mulla M.J., Brosens J.J. Chamley L.W. et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway // *Am J Reprod Immunol.*, 2009 v.62, p.96-111.
4. Pierangeli S.S., Chen P.P., Gonzalez E.B. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms // *Curr Opin Hematol.*, 2006, v.13, p.366-75
5. Mialdea M., Sangle S.R., D'Cruz D.P. Antiphospholipid (Hughes) syndrome: beyond pregnancy morbidity and thrombosis // *Journal of Autoimmune Diseases*, 2009, v.19, p.6.

6. Stone S., Khamashta M.A., Poston L. Placentation, antiphospholipid syndrome and pregnancy outcome // *Lupus*, 2001, v.10, p.67-74.

7. Cervera R., Piette J.C., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients // *Arthritis Rheum.*, 2002, v.46, p.1019-27

8. Levine J.S., Branch D.W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // *N Engl J Med.*, 2002, v.346, p.752-63

9. Forastiero R., Martinuzzo M., Pombo G. et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis // *J Thromb Haemost.*, 2005, v.3, p.1231-1238.

#### SUMMARY

#### **Comparative dynamics of efficiency of antithrombotic prophylaxis in pregnant women with different forms of APS**

**C.F.Kurbanova, M.A.Kuliyeva\***

#### **Scientific-Research Institute of Obstetrics and Gynecology; Azerbaijan Medical University\***

**Objectives:** The aim of this study was the assessment of effectiveness of antithrombotic prophylaxis in pregnant women with different form of APS. For the assesment of condition and effectiveness of treatment of pregnants, the investigations were carried out in 92 women. In various periods of pregnancy were determined non-active thrombin-antithrombin III (TAT) complex, protrombin fragments (F1+2), D-dimer et c. Long-term antithrombotic prophylaxis with low-molecular heparins allows to decrease the level of thrombophilic markers in pregnant women with different forms of APS. Monotherapy with low-molecular heparins in women allows to normalize the level of thrombophilic markers and effectively prevents trombosis.

Поступила: 21.01.6

## **Ранние и отдалённые результаты хирургического лечения больных с диффузным токсическим зобом**

**Л.Ш.Сафарова**

*Научный Центр Хирургии им. М.А.Топчибаева, г.Баку*

В последние годы в инфраструктуре эндокринных заболеваний неуклонно возрастает число больных с диффузным токсическим зобом [1]. По данным литературы среди заболеваний щитовидной железы, диффузный токсический зоб (ДТЗ) составляет 10% до 20% [2]. В настоящее время существует 3 метода лечения ДТЗ (консервативный, радиоiodтерапия и хирургический способ). Хирургический метод занимает значительное место в терапии ДТЗ, обеспечивая пациенту наиболее быстрое достижение эутиреоидного состояния [5]. Несомненно, своевременно проведенная операция отличается более ранним восстановлением трудоспособности, а также отличается наиболее позитивными результатами. Однако, частое запоздалое обращение больных с ДТЗ в стационар, а также практическое отсутствие диспансерного наблюдения за больными с указанной патологией является

основной причиной развития неблагоприятных результатов лечения [6]. Среди последних многие клиницисты все чаще отмечают развитие послеоперационного гипотиреоза (ПОГ), а также рецидива ДТЗ (РДТЗ) и связанное с этим снижение после операции качества жизни больных [7].

Учитывая вышеуказанное, считаем что изучение закономерностей между клиническими проявлениями ДТЗ, эффективность проводимого ранее медикаментозного лечения, а также анализ отдаленных результатов хирургического лечения ДТЗ в зависимости от выбора метода тиреоидэктомии позволит разработать наиболее информативную прогностическую шкалу развития послеоперационных осложнений. Литературный анализ данных, характеризующий факторы, определяющие риск развития рецидива тиреотоксикоза или гипотиреоза недостаточно информ-

мативны и отражают поставленные задачи. В связи с этим было бы интересным изучение качества жизни больных с ДТЗ в отдаленные сроки оперативного лечения с применением способов психологического тестирования.

**ЦЕЛЬ** исследования. изучить ранние и отдаленные результаты хирургического лечения и предупредить развитие осложнений у наблюдаемых больных с диффузным токсическим зобом

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В основу данной работы был положен опыт 480 больных с ДТЗ, находившихся на стационарном лечении в отделение эндокринной хирургии Научного Центра Хирургии им. М.А.Топчибашева за период с 2012 по 2014 гг. Из них 347 (72,3%) составили лица женского и 133 (27,7%) мужского пола. Средний возраст исследуемых больных составил  $36,5 \pm 2,7$  лет (от 18 до 67 лет). Соотношение женщин к мужчинам составило 7:1.

Больные были разделены на две группы. I группу составили 252 больных которым осуществляли субтотальную резекцию щитовидной железы с оставлением визуально неизменной ткани железы (тироидный остаток 3-6 гр.). II группа -228 пациента которым произведена тотальная тиреоидэктомия.

При анализе жалоб исследуемых больных в момент обращения их в стационар чаще всего отмечались жалобы на головные боли в височной и затылочных областях, головокружение, сердцебиение, одышку, общую слабость, потливость, похудание, раздражительность, плаксивость, депрессивные расстройства, у мужчин отмечалось снижение потенции, а у женщин нарушение менструального цикла. Всем больным с ДТЗ при поступлении и в динамике лечения были выполнены следующие общеклинические и ла-

бораторно-инструментальные методы исследования: 1) сбор анамнеза, а также визуальный осмотр; 2) лабораторно-инструментальные исследования, характеризующие функцию и морфологию щитовидной железы. 4) оценка тревоги, и также состояния психологической нагрузки соответствующими методиками. 5) оценка качества жизни исследуемых пациентов на этапах хирургического лечения предложенным комплексом тестирования (шкала Занга, шкала Гамельтона) и анкетирования.

Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови и мочи, биохимические анализы крови, определение в сыворотке крови ТТГ, общего и свободного Т4. В качестве инструментальных методов обязательным было ЭКГ, УЗИ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Определение положительных титров антител к тканям щитовидной железы в основном заключался по отношению к тиреоглобулину (ат к ТГ), к тироидной пероксидазе (ат к ТПО), а также к рецепторам ТТГ-89%.

Способы изучения качества жизни: анкетирование и сбор данных пациентов для профилактики, а также изучения отдаленных результатов лечения мы осуществляли предложенным комплексом тестирования с изучением состояния психологического статуса. Обязательным при изучении качества жизни исследуемых пациентов с ДТЗ, наряду с стандартной анкетой SF36, определяли чувство тревоги (шкала Занга), а также оценивали психологического состояния (шкала Гамельтона).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** В раннем послеоперационном периоде, осложнения среди 480 оперированных пациентов с ДТЗ возникли у 70 (14,6%) пациентов.

**Таблица 1. Осложнения раннего послеоперационного периода**

Осложнения	Группа сравнения (n=252)	Основная группа (n=228)	Всего (n=480)
Тиреотоксический криз	9(2,0±0,9%)	-	9(2,0±0,9%)
Кровотечение	6(2,4±1,0%)	5(2,2±1,0%)	11(2,3±0,7%)
Парез голосовых связок	14(5,6±1,4%)	12(5,3±1,5%)	26(5,4±1,0%)
Транзиторный гипопаратиреоз	13(5,2±1,4%)	11(4,8±1,4%)	24(5,0±1,0%)
Нагноение раны	14(5,6±1,5%)	13(5,7±1,4%)	27(5,6±1,3%)
Итого	42(16,7±2,3%)	28(12,3±2,2%)	70(14,6±1,6%)

Примечание: статистически значимой разницы между показателями групп не обнаружено.

Тиреотоксический криз после оперативного вмешательства при ДТЗ в настоящее время в специализированных хирургических стационарах отмечается крайне редко благодаря предоперационной подготовке, совершенному обезболиванию и щадящей оперативной технике. Среди оперированных нами больных с ДТЗ явлений тиреотоксического криза не наблюдали лишь после тотальной тиреоидэктомии. Однако в группе больных, у которых объем оперативного вмешательства заключался в субтотальной резекции щитовидной железы повторные атаки тиреотоксикоза наблюдали в 5 (1,9%) случаях. Кровотечение возникло у 1 пациента в ранние сроки (в течение 1 часа) после операции. Причиной кровотечения явилось соскальзывание лигатуры с сосудов верхнего полюса. Применение комплекса мероприятий, отработанных в клинике, при возникновении послеоперационных кровотечений позволило своевременно диагностировать и остановить кровотечение.

Среди осложнений хирургического лечения у 2 (0,31%) больных было отмечено нарушение фонации из-за пареза возвратного нерва. Следует указать, что оба случая по-

вреждения возникли до 2012 года, когда нами еще не применялся разработанный и внедренный способ тиреоидэктомии с защитой возвратного нерва. После 2012 года у 228 оперированных больных (тиреоидэктомии) ни в одном случае не отмечали повреждения возвратного нерва (n. laryngeus recurrens).

Гипопаратиреоз, связанный с удалением или повреждением паращитовидных желез, возник после операции у 7 пациентов. Проведение заместительной терапии (CaCl<sub>2</sub> в/в) позволило у всех больных добиться полной компенсации нарушений кальциевого обмена.

Инфильтрат послеоперационного рубца и нагноение раны наблюдались у 1 больного, однако эти осложнения были преходящими. После назначения противовоспалительной терапии наступило полное заживление раны. Средний срок полного рассасывания инфильтрата послеоперационного рубца составил 7-8 дней.

Уже через 3 месяца лабораторные исследования показали наглядную положительную динамику в группе больных, которым осуществляли тотальную тиреоидэктомию.

**Таблица 2. Показатель ТТГ у обследованных больных диффузным токсическим зобом**

Показатели		I группа (n=252)		
		При поступлении	До операции	3 мес. после операции
TSH	< N	252(100%)	7(2,8±1,0%)	–
	~ N	–	245(97,2±1,0%)	187(74,2±2,8%)
	> N	–	–	65(25,8±2,8%)
$\chi^2; p_0$			$\chi^2=476,8; p_0 < 0,001$	$\chi^2=504,0; p_0 < 0,001$

**Таблица 3. Результаты хирургического лечения исследуемых больных диффузным токсическим зобом в отдаленные сроки лечения**

Результаты		I группа (n=183)	II группа (n=178)	$\chi^2; p$
Гипотериоз	Субклинический	32(17,5±2,8%)	29(16,3±2,8%)	$\chi^2=0,09; p > 0,05$
	Клинический	10(5,5±1,7%)	14(7,9±2,0%)	$\chi^2=0,84; p > 0,05$
	Всего	42(23,0±2,1%)	43(24,2±3,2%)	$\chi^2=0,07; p > 0,05$
Рецидив		7(3,8±1,4%)	–	–

Срок наблюдения был ограничен тремя годами, так как наш опыт и анализ литературы свидетельствуют, что к этому времени (к 2-3 годам) завершается этап реабилитации больного и становится возможным диффе-

ренцировать стойкие нарушения функции щитовидной железы от транзиторных.

В состоянии эутиреоза находились 388 больных из 480 оперированных больных.

Рецидив заболевания возник у 7 пациентов (0,4%), из них в сроки до 1 года у 2, а от 1 года до 3 лет у 5 пациентов.

Гипотиреоз нами был выявлен у 85 больных (2,7%), однако у большинства (у 61) он был компенсированным (субклиническим) и не требовал применения лечебных мер.

Клинический гипотиреоз из 85 был у 24 больных, и все они находились на заместительной терапии тиреоидными гормонами, что позволяло им сохранять социальную активность и трудовую деятельность.

С целью изучения качества жизни мы проводили анкетирование больных с использованием стандартного опросника SF 36. На дооперационном этапе исследования мы опросили 126 больных с ДТЗ, из которых 56 больных мы отнесли в контрольную группу, а 70 больных в основную группу. ДТЗ у наблюдаемых больных оказывал негативное влияние на многие изучаемые аспекты КЖ (SF-36). Вышеуказанные результаты показывают, что наиболее значимые показатели КЖ, как физическое состояние, интеллектуальное здоровье и благополучие, а также эмоциональное состояние наблюдаемых пациентов до операции статистически значимо отличалась с аналогичными компонентами КЖ здоровых людей. В группе больных с ДТЗ которым в дальнейшем мы проводили субтотальную резекцию показатель физического функционирования до операции был в пределах от 13-87 баллов, ролевое функционирование 10-79, интенсивность боли связанное с физическим состоянием 2-57, общее состояние здоровья 9-59, жизненная активность 10-57, социальное функционирование от 5 до 60 баллов, ролевое функционирование обусловленное эмоциональным состоянием от 7 до 83 баллов, а психическое здоровье наблюдаемых больных отмечалось в пределах от 4 до 72 баллов. Показатели качества жизни до операции в основной группе где проводилась тотальная тиреоидэктомия были следующие: физическое функционирование от 10-88 баллов, ролевое функционирование 6-75 баллов, интенсивность боли связанное с физическим состоянием 1-58, общее состояние здоровья 2-61, жизненная активность 1-64 баллов, социальное функционирование от 1 до 60 баллов, ролевое функ-

ционирование обусловленное эмоциональным состоянием от 7 до 85 баллов, а психическое здоровье составило от 5 до 64 баллов. Все эти показатели были достоверно ниже чем у здоровых лиц при опросе которых (были опрошены 24 здоровых лиц из которых для сравнения 12 человек были отнесены в контрольную группу, 12 человек в основную группу) средний показатель по всем параметрам составил в среднем от 80 до 100 баллов. Анализ показателей КЖ был проведен через 1-3 года после выполненной всем наблюдаемым больным оперативного вмешательства. При повторном анкетировании согласно опроснику SF-36, и сравнению изучаемых дооперационных показателей с аналогичными в указанные сроки было отмечено существенное улучшение показателей КЖ в обеих группах больных.

Как показали исследования, через 1-3 года после операции параметры КЖ исследуемых пациентов у больных основной группы (n=70) достоверно отличался от таковых контрольной (n=56). Показатель физического функционирования через 1-3 года после операции в контрольной группе был от 15-91 баллов, ролевое функционирование 12-85, интенсивность боли связанное с физическим состоянием 16-74, общее состояние здоровья 15-86, жизненная активность 14-90 баллов, социальное функционирование от 22 до 94 баллов, ролевое функционирование обусловленное эмоциональным состоянием от 12 до 98 баллов, а психическое здоровье наблюдаемых больных отмечалось в пределах от 11 до 94 баллов. В основной группе показатель физического функционирования составил от 51-100 баллов, ролевое функционирование 46-90, интенсивность боли связанное с физическим состоянием 60-100, общее состояние здоровья 50-100, жизненная активность 41-100, социальное функционирование от 40 до 99, ролевое функционирование обусловленное эмоциональным состоянием от 50 до 100 баллов, а психическое здоровье наблюдаемых больных отмечалось в пределах от 46 до 99 баллов. Так, средний показатель КЖ больных основной группы через 1-3 года после оперативного вмешательства был достоверно выше аналогичного контрольной.

Основываясь на вышеуказанных результатах, хирургическое лечение больных ДТЗ сопровождается значительным улучшением уровня их КЖ. Изучаемые нами показатели КЖ коррелируют с результатами проводимого лечения, что доказывает высокую их чувствительность и необходимость изучения.

Согласно поставленной цели и задачам исследования мы провели сравнительный анализ психоэмоционального состояния у исследуемых больных с ДТЗ по шкале тревоги Занга и шкале депрессии Гамельтона в зависимости от выбора оперативного вмешательства.

В момент визита среди наблюдаемых больных было выявлено преобладание депрессивного настроения (симптомы подавленности, беспомощности, чувство безнадежности и неполноценности). Больные в некоторых случаях проявляли такие нижеследующие высказывания: чувствуют себя обузой для жен или мужей. В редких случаях проявления депрессивного состояния характеризовались невербальным способом - грустная мимика лица, разговор тихим монотонным голосом.

В указанные сроки исследования частым симптомом депрессивных расстройств было частое нарушение сна, проявляющееся беспокойным сном и частыми пробуждениями. Более 50% больных высказывали жалобы на снижение их трудоспособности, бесперывное чувство усталости, заторможенность при разговоре, а также нарушенную сконцентрированность.

Практически все больные к состоянию своего здоровья относились критически и связывали данное состояние с ДТЗ и проведенной операцией. Необходимо отметить, что выявление и оценка данных проявлений была весьма сложной. Мы изучили психологическое состояние больных до операции и в отдалённом периоде после операции.

До операции у 18 больных (n=83) контрольной группы была тяжёлая степень депрессии, у 36 умеренная, у 28 лёгкая. В основной группе до операции (n=74) у 25 больных была тяжёлая, у 24 умеренная, 23 лёгкая степень депрессии. При изучении степени депрессии по шкала Гамельтона у 157 больных с ДТЗ (из них 74 больных были

определены в основную группу, 83 больных относились к контрольной группе) через 1-3 года после операции в субтотальной группе у 37 (44,6±5,5%) больных были обнаружены лёгкая степень депрессии, у 34 (41,0±5,4%) больных умеренная степень, а у 4 (4,8±2,4%) больных тяжёлая степень депрессии. У 8(9,6±3,2%) больных не было жалоб на чувство депрессии (p < 0,001). В тотальной группе у 36 (48,6±5,8%) больных были обнаружены лёгкая степень депрессии, у 2(2,7±1,9%) больных умеренная степень, а у 2 больных (2,7±1,9%) тяжёлая степень депрессии. У 34 (45,9±5,8%) больных не наблюдались жалобы на чувство депрессии (p < 0,001).

При изучении чувства тревоги до операции у 1 больного (n=42) контрольной группы была лёгкая, у 10 умеренная, у 14 тяжёлая степень чувства тревоги. В основной группе до операции (n=58) у 1 больного была тяжёлая, у 16 умеренная, у 14 лёгкая степень тревоги. Из 42 прооперированных больных контрольной группы у 19 (45,2±7,7%) из них через 1-3 года после операции не было жалоб на чувство тревоги, у 19(45,2±7,7%) была лёгкая степень тревоги, у 4(9,5±4,5%) умеренные изменения, тяжёлой степени тревоги ни у кого не было. В основной группе из 58 оперированных больных чувства тревоги не наблюдалось ни у кого. Сравнение психологического состояния больных в зависимости от вида перенесенного оперативного вмешательства показало преимущества в группе больных, которым была осуществлена тиреоидэктомия. Рассматривая полученные статистические данные мы видим отчётливую тенденцию роста качества жизни, психологического состояния больных с ДТЗ в отдалённом периоде после тиреоидэктомии.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, проведенный нами анализ ранних и отдаленных результатов хирургического лечения наблюдаемых больных с ДТЗ показал наглядные преимущества тотальной тиреоидэктомии в сравнении с субтотальной резекцией щитовидной железы. В первую очередь данное обстоятельство было связано с отсутствием рецидивов заболевания. Кроме того, изучение психологического статуса исследуемых нами больных показал, сравнительное снижение

чувства тревоги, а также депрессивных расстройств во II группе больных.

Подводя итоги мы можем прийти к заключению, что наиболее оптимальным, патогенетически, анатомически и физиологически обоснованным объемом оперативного вмешательства при ДТЗ, вероятно, следует признать тиреоидэктомию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаев Р.А., Агаева А.Р. Новые подходы в хирургическом лечении диффузно-токсического зоба // Центрально-Азиатский Медицинский журнал имени М. Миррахимова 2014, с. 27-27.

2. Ветшев П.К, Мамаева С.К. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба // Хирургия, 2006, № 2, с.63-68.

3. Калинин А.П., Лукьянчиков С.В., Вьет Н.К. Современные аспекты тиреотоксикоза: Лекция // Пробл. эндокринолог., 2000, Т. 46, №4, с.78-80

4. Alekberova Sh.İ. Effects of levothyroxine treatment on hemostasis parameters in patients with hypothyroidism 8 th Annual Meeting of /Chinese College of Surgeons and 19 th Annual Meeting of the European Society of Surgery. Beijing, 2015, p.201-202.

5. Alekberova Sh.İ., Shahverdiyev İ.N. The incidence of hypothyroidism after surgery for toxic goiter. /European Journal of Biomedical and life Sciences N3. Austria, Vienna, 2015.

6. Belfiore A., La Rosa G.L. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. // Endocrin. Metab. Clin. N. Amer. 2001, vol. 30, p.361-400.

7. Belfiore A., Russo D., Signer R., Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer // Clin. Endocrinol., 2011, vol. 55, p. 711-718.

#### SUMMARY

**The early and distant results of surgical treatment patients with diffuse toxic goiter**

**L.Sh.Safarova**

Scientific Centre of Surgery named. M.A.Topchibashev, Baku

Purpose of the study. examine early and late results of surgical treatment and prevent the development of complications observed in patients with diffuse toxic goiter. The basis of this work was on the experience of 480 patients with Graves' disease who were hospitalized in the Department of Endocrine Surgery Scientific Center of Surgery named. M.A.Topchibasheva for the period from 2012 to 2014. Of these, 347 (72.3%) were female and 133 persons (27.7%) male. Thus, our analysis of early and late results of surgical treatment observed in patients with Graves' disease showed visual benefits of a total thyroidectomy compared with subtotal resection of the thyroid gland. Primarily this fact was due to the absence of recurrence of the disease. In addition, the study of psychological status of patients under study we showed comparative-reducing feelings of anxiety and depressive disorders in group II patients.

Поступила: 14.01.2016

## Микробиологические аспекты осложнений ортодонтического лечения

**И. Эрдоган, Ф.Ю.Мамедов**

*Университет «Одлар Юрду», Азербайджанский Медицинский Университет*

Профилактика и лечение различных аномалий и деформаций зубочелюстной системы, имеющие высокий уровень распространенности именно в детском возрасте и часто сопровождающиеся потерей зубов, дефектами зубных рядов и челюстей, а также функциональной перегрузкой периодонта занимают одно из ведущих мест в структуре стоматологических патологии и является одной

из актуальных проблем современной медицины (2,16,19).

Изучение клинического состояния полости рта и состояния околозубных тканей у пациентов, пользующихся дуговыми ортодонтическими аппаратами - брекет - системы, дуги, кламмера, частичные протезные конструкции и др, которые очень часто служат ретенционными пунктами для скопления налета, показало достоверное ухудшение ги-

гиены собственно полости рта снижение уровня гигиены самой конструкции и нарастанием кариеса зубов, некариозных поражений и патологических изменений в тканях пародонта и слизистой оболочки уже на начальных этапах после фиксации несъемной конструкции [1,3,6,7,12].

Результаты немногочисленных исследований в этой области, которые нашли отражение на страницах мировой медицинской литературы, свидетельствуют об при ношении брекет-систем все еще значительной актуальности проблемы этиологии и патогенеза осложнений, которые часто связывают с высоким уровнем обсемененности полости рта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, и недостатков ортодонтического лечения аномалий и деформаций зубочелюстной системы [10,11,17,18]. Современный уровень знаний патогенеза патологических процессов в тканях полости рта определяет воспалительную концепцию как результат взаимодействия системы «микроорганизм-хозяин». Согласно данным представлениям, некоторые защитные реакции органов и систем организма, направленные на нейтрализацию микробной инфекции, нередко сами становятся факторами, приводящим к повреждениям мягких и твердых тканей [4,5,8,21].

Данные научных исследований позволяют сделать вывод, что длительное присутствие несъемной техники в полости рта сопровождается достоверным снижением буферной емкости смешанной слюны. Механизм этого явления связывают с усиленной адгезией микроорганизмов, которые в свою очередь выделяют липополисахариды, инициирующие высвобождение супероксидантион-радикала, что может сопровождаться выраженными нарушениями в системе антиоксидантной защиты [13,14,15].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ:** Микробиологическая оценка осложнений ортодонтического лечения и эффективности профилактических мер.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Исследование проводилось в два этапа: На первом этапе у всех 15 пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении проводили бактериологическое исследова-

ние с качественным и количественным составом микрофлоры полости рта до фиксации несъемной ортодонтической аппаратуры и через 1 и 3 месяца ношения брекет-системы без назначения каких-либо лечебных мероприятий. На втором этапе в процессе ортодонтического лечения 16 пациентам в плане комплексного лечения назначались стандартные гигиенические процедуры с дополнительным применением опаласкивателя и с обязательным и своевременным их выполнением. При проведении бактериологического исследования учитывали: 1) общее количество микроорганизмов; 2) стрептококков; 3) лактобактерий; 4) стафилококков; 5) дрожжеподобных грибов; 6) энтеробактерий; 7) анаэробов.

Плотность популяции определяли путем подсчета микроорганизмов в 1 г ротовой жидкости (КОЕ/ед. субстрата). Материал засеивался на следующие питательные среды: кровяной агар (стрептококки); желточно-солевой агар (стафилококки, бациллы); среда Эндо (энтеробактерии); среда Сабуро (дрожжеподобные грибы), сахарный бульон для стрептококков и т.д. Посевы инкубировались в термостате 18-24 часа, при 37<sup>0</sup> С, среда Сабуро около 3 – 5 дней при температуре 28<sup>0</sup> С.

Статистические методы исследования включали методы вариационной статистики (определение средней арифметической величины – М, их средней стандартной ошибки – m, критерия значимости Стьюдента - t, степени достоверности различий – p. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 7.0)

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.** Полученные в ходе исследований статистические данные, представленные в таблице, свидетельствуют о нарушениях микробиоценоза полости рта почти во всех обследуемых группах ортодонтических больных, что определялось выявлением некоторой характерной динамики количественных и качественных показателей агрессивной патогенной и условно-патогенной микрофлоры и тенденцией к росту частоты высеваемости некоторых ее видов (табл. 1).

Подобного рода нарушения доказывают необходимость принятия неотложных своевременных мер по нормализации состояния одного из главных составляющих возникновения и развития осложнений ортопедического и ортодонтического лечения.

При лабораторных исследованиях полости рта больных до фиксации ортодонтической аппаратуры в ротовой жидкости у пациентов выявлялись представители различных видов аэробной и анаэробной микро-

флоры. Среди выделенных бактерий определенный процент составляли грамположительные кокки (*Streptococcus* spp.- 48,2±6,68%, *Staphylococcus epidermidis* – 13,3±8,78%, (0,39±0,070 КОЕ/мл) при этом 40,0±12,65% случаев были представлены грамположительными палочками *Lactobacillus* spp. Рост высеваемости дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. был зафиксирован у 20,0±10,33% (1,42±0,046 КОЕ/мл) исследуемых ортодонтических больных (табл. 1).

**Таблица 1. Микробная обсемененность полости рта до ортодонтического лечения (n=15)**

Микроорганизмы	абс.	Ig КОЕ/ мл	частота, %
<i>Lactobacillus</i> spp.	6	1,18±0,038	40,0±12,65
<i>Streptococcus sanguis</i>	7	1,90±0,063	46,7±12,88
<i>Streptococcus mutans</i>	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0,39±0,070	13,3±8,78
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0,27±0,035	13,3±8,78
<i>Candida</i> spp.	3	1,42±0,046	20,0±10,33
<i>Corynebacterium</i> spp	0	0	0
<i>Pseudomonas</i>	0	0	0
<i>Bacillus</i>	0	0	0

Предварительный анализ результатов лабораторных исследований, проведенных на ранних этапах ношения интраоральных конструкций, выявил более частую встречаемость представителей кокковой флоры и грамположительных палочек. Сравнительно меньший уровень обсемененности ротовой полости рта до начала ортодонтического лечения выявлялся при определении количественного содержания микроорганизмов, являющихся часто ведущими факторами в развитии патологических процессов в полости рта - *Candida* spp. и *Staphylococcus saprophyticus*. Бактерии же родов *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Streptococcus mutans* и *Corynebacterium* spp., практически не высевались. На начальных этапах бактериологических исследований через тридцать дней после фиксации ортодонтической техники в полости рта обследуемых больных наблюдался рост количественных и качественных показателей некоторых видов пародонтопатогенных и условно-патогенных микроорганизмов. В вышеуказанные сроки микробиологических исследований выявлялся высокий уровень обсемененности полости рта ортодонтических больных бактериями рода *Corynebacte-*

*rium* spp, *Streptococcus sanguis* и грибковой инфекцией (табл. 2).

Эти микроорганизмы наиболее часто высевались у 6,7±6,44%, 100% и 5,4±3,1% обследуемых ортодонтических больных, соответственно. Необходимо отметить отсутствие этих бактерий в полости рта до начала ортодонтического лечения и фиксации ортодонтических несъемных конструкций. По данным лабораторных исследований диагностировалось увеличение количественных и качественных показателей *Lactobacillus* sp. в ротовой жидкости в 86,7±8,78 % (3,06±0,055 КОЕ/мл). наблюдался статистически достоверный рост частоты высеваемости микроорганизмов рода *Pseudomonas*, количество которых значительно изменилось и выросло с нулевой отметки до начала комплексного лечения до 13,3±8,78% в процессе ношения брекетов.

В более отдаленные сроки лабораторных исследований на третий месяц после фиксации несъемных ортодонтических аппаратов, наряду с ухудшением гигиенического состояния, в полости рта увеличивается частота встречаемости, как представителей нормальной микрофлоры, так и патогенных видов, что в конечном итоге может привести к развитию

осложнений и снижению адаптационных возможностей органов и тканей полости рта (табл. 3).

**Таблица 2. Микробная обсемененность полости рта через месяц после ношения аппаратов (n=15)**

Микроорганизмы	абс.	Ig КОЕ/ мл	частота, %
Lactobacillus spp.	13	3,06 ± 0,055 *	86,7 ± 8,78 *
Streptococcus sanguis	15	4,18 ± 0,052 *	100 *
Streptococcus mutans	0	0	0
Staphylococcus epidermis	4	0,68 ± 0,076	26,7 ± 11,42
Staphylococcus saprophyticus	0	0	0
Candida spp.	5	1,24 ± 0,067	33,3 ± 12,17
Corynebacterium spp	1	0,38	6,7 ± 6,44
Pseudomonas	2	0,57 ± 0,085	13,3 ± 8,78
Bacillus	0	0	0

Примечание: \* - достоверно, по сравнению с до лечения, при p<0,05

**Таблица 3. Микрофлора полости рта на 3-й месяц ортодонтического лечения (n=15)**

Микроорганизмы	абс.	Ig КОЕ/ мл	частота, %
Lactobacillus spp.	12	2,54 ± 0,043 *	80,0 ± 10,33 *
Streptococcus sanguis	14	3,97 ± 0,049 *	93,3 ± 6,44 *
Streptococcus mutans	2	0,73 ± 0,055	13,3 ± 8,78
Staphylococcus epidermis	8	1,75 ± 0,086 *	53,3 ± 12,88 *
Staphylococcus saprophyticus	2	0,19 ± 0,040	13,3 ± 8,78
Candida spp.	7	1,83 ± 0,032 *	46,7 ± 12,88
Corynebacterium spp	2	1,26 ± 0,105	13,3 ± 8,78
Pseudomonas	3	0,98 ± 0,096	20,0 ± 10,33
Bacillus	2	0,44 ± 0,120	13,3 ± 8,78

Примечание: \* - достоверно, по сравнению с до лечения, при p<0,05

Необходимо в данном случае отметить высокий уровень обсемененности полости рта ортодонтических больных кариесогенным представителем оральной кокковой микрофлоры *Streptococcus mutans*. На более ранних этапах научных исследований после фиксации брекетов уровень микроба в ротовой жидкости достигал нулевой отметки, но через три месяца после фиксации ортодонтической аппаратуры был диагностирован высокий уровень высеваемости изучаемого вида микроорганизма, который обнаруживался у 13,3±8,78% больных. В ходе лабораторных исследований определялся высокий уровень обсемененности ротовой полости дрожжеподобными грибами рода *Candida spp.* у значительного по сравнению с предыдущими исследованиями числа ортодонтических больных (46,7±12,88 %). Также почти в схожей динамике менялись количе-

ственные показатели *Lactobacillus sp.*, *Pseudomonas* и *Bacillus*: уровень обсемененности ротовой полости по всем трем факторам составил 2,54±0,043 КОЕ/мл у 80,0±10,33 % пациентов, 0,98±0,096КОЕ/мл у 20,0±10,33% и 0,45±0,023 у 13,3±8,78% больных протезоносителей, соответственно.

В процессе изучения микробиоценоза полости рта в динамике ортодонтического лечения и в ходе выполнения мер по профилактике возможных осложнений было выявлено, что своевременное проведение эффективных необходимых процедур привели к существенным положительным изменениям количественных и качественных показателей по уровню высеваемости представителей как нормальной, так и патогенной микрофлоры в процессе ношения брекетов (табл. 4).

**Таблица 3. Структура микробиоценоза полости рта после применения комплексных профилактических мер на 3 месяц ношения брекетов (n=16)**

Микроорганизмы	абс.	Ig КОЕ/ мл	частота, %
Lactobacillus spp.	10	2,18 ± 0,081	62,5 ± 12,10
Streptococcus sanguis	13	3,31 ± 0,056	81,3 ± 9,76
Streptococcus mutans	0	0	0
Staphylococcus epidermis	4	0,49 ± 0,087	25,0 ± 10,83
Staphylococcus saprophyticus	0	0	0
Candida spp.	3	1,45 ± 0,046	18,8 ± 9,76
Corynebacterium spp	2	0,31 ± 0,030	12,5 ± 8,27
Pseudomonas	2	1,60 ± 0,235	12,5 ± 8,27
Bacillus	2	0,32 ± 0,060	12,5 ± 8,27

Анализ микробного содержимого ротовой жидкости показал, что в образцах, взятых через 3 месяца, после завершения лечебно-профилактических процедур количество колоний в лечебной группе снижалось в среднем на 1,5-2 раза. Так, например, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus mutans* практически не определялись больше, а *Corynebacterium spp.*, *Candida albicans* высевались через 12 недель в образцах, полученных в группах пациентов до и после лечения, но после выполнения необходимых процедур встречались реже, чем до начала лечения. Особенно важно отметить уменьшение количества и частоты высеваемости кариесогенных микробов.

Также определяется факт снижения количества колоний микробов, потенциально ответственных за возникновение и развитие патологических процессов воспалительно-деструктивного характера в тканях пародонта. На заключительном этапе лабораторных исследований снизился уровень обсемененности полости рта ортодонтических больных грибами рода *Candida* - 1,45±0,046 КОЕ и *Streptococcus mutans* - 0 КОЕ. При этом у исследуемых 12,5±8,27% ортодонтических больных определялся достаточный уровень высеваемости *Pseudomonas*. Снизилось число ортодонтических больных с высоким уровнем частоты встречаемости в полости рта микроорганизмов рода *Bacillus*. Таким образом, своевременное применение эффективных профилактических мер в процессе ортодонтического лечения приводит к определенной благоприятной динамике в изме-

нении состоянии микробиоценоза ротовой полости исследуемых пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Трезубов В.Н., Сапронова О.Н., Кусевицкий Л.Я., Беньковский В.В. Клиническая оценка методов гигиены полости рта пациентов, пользующихся ортодонтическими аппаратами различных конструкций // Пародонтология, 2010, № 1 (54), с.70-71
2. Celikoglu M., Erdem A., Dane A. Demirci T. Dental age assessment in orthodontic patients with and without skeletal malocclusions // Orthod Craniofac Res., 2011, v.14, p.58-62.
3. Dannan A. An update on periodontic-orthodontic interrelationships // J. Indian Soc. Periodontol., 2010, v14, № 1, p.66-71.
4. Demling A., Demling C., Schwestka-Polly R. et al. Short-term influence of lingual orthodontic therapy on microbial parameters and periodontal status. A preliminary study // Angle Orthod., 2010, v.80, № 3, p.480-484.
5. Enhoş Ş. Ortodonti ve periodontoloji işbirliği. Modern biyolojik ortodontide periodontal konular Collaboration of orthodontics and periodontics. Periodontal issues in modern biologic orthodontics // Cumhuriyet Dent J., 2011, v.14(1), p.51-63
6. Eppright M., Shroff B., Best A.M. Influence of active reminders on oral hygiene compliance in orthodontic patients // The Angle orthodontist., 2014, v.84, p.208-213.
7. Fard B.K., Ghasemi M., Rastgariyan H. et al. Effectiveness of Mouth Washes on Streptococci in Plaque around Orthodontic Appliances // ISRN Dent., 2011, v.21.
8. Festa F., D'Attilio M., Di Nardo Di Haio F. et al. e-NOS and i-NOS monitoring in gingi-

val tissue during orthodontic stage. // J. Dental Res., 2002, v.81, p.240.

9. Gong Y., Lu J., Ding X. Clinical, microbiologic, and immunologic factors of orthodontic treatment-induced gingival enlargement // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop., 2011, v.140, № 1, p.58-64.

10. Gorr S.U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense // Front Oral Biol., 2012, v.5, p.84-98.

11. Lara-Carrillo E., Montiel-Bastida N.M., Sánchez-Pérez L., Alanís-Tavira J. Effect of orthodontic treatment on saliva, plaque and the levels of Streptococcus mutans and Lactobacillus // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal., 2010, v.15, № 6, p.924-929.

12. Lim B.S., Lee S.J., Lee J.W., Ahn S.J. Quantitative analysis of adhesion of cariogenic streptococci to orthodontic raw materials // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop., 2008, v.133, № 6, p.882-888.

13. Lopatiene K., Dumbravaite A. Dumbravaite A. Risk factors of resorption after orthodontic treatment // Stomatologija, 2008, v.10, № 3, p.89-95.

14. Muhtarodullary M., Demirel F., Saygylly G. Temporomandibular disorders in Turkish children with mixed and primary dentition: prevalence of signs and symptoms // The Turkish Journal of Pediatrics., 2004, v.46, p.159-163

15. Irawan B.A., Irawan S.N., Masudi S.M. et al. Effect of bleaching on the color stability and surface roughness of nanofilled tooth-colored restorative materials // The Journal for Dentistry Photon, 2014, v.110, p.206-214.

16. Ngom P.I., Benoist H.M., Soulier-Peigue D., Niang A. Reciprocal relationships between orthodontics and periodontics: relevance of a synergistic action // Orthod. Fr., 2010, v.81, №1, p.41-58.

17. Sönmez H., Sarý S., Oray G.O., Çamdeviren H. Prevalence of temporomandibu-

lar dysfunction in Turkish children with mixed and permanent dentition // J Oral Rehabil., 2001, v.28, p.280-285

18. Tufekci E., Pennella D.R., Mitchell J.C. et al. Efficacy of a fluoride-releasing orthodontic primer in reducing demineralization around brackets: an in-vivo study. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics // official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 2014, v.146, p.207-214.

19. Van Gastel J., Teughels W., Quirynen M. et al. Longitudinal changes in gingival crevicular fluid after placement of fixed orthodontic appliances // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop., 2011, v.139, № 6, p.735-744.

#### **SUMMARY**

#### **Microbiological aspects of the complications of endodontic treatment**

**I.Erdogan, F.Y.Mammadov**

**"Odlar Yurdu" University, Azerbaijan**

**Medical University**

Microbiological studies 31 patients revealed high microbial contamination of the oral cavity, and orthodontic appliances. It is characterized by large changes microbiocenosis of oral cavity, increasing the incidence of pathogenic and opportunistic pathogenic microorganisms, the phenomenon of dysbiosis. Comparative evaluation of the results of microbiological tests in the oral cavity of orthodontic patients after completion of treatment and preventive measures identified in orthodontic patients with low levels of both aerobic and anaerobic microorganisms. It should be noted a significant reduction in the number of aggressive periodontal bacteria.

Поступила: 18.01.2016

## Стимуляция коллагеногенеза при имплантации герниологических эндопротезов в эксперименте

**С.В. Иванов, В.А. Лазаренко, И.С. Иванов, А.В. Цуканов, Д.В. Тарабрин, Г.Н. Гафаров, И.А. Иванова, Р.С. Надиров<sup>1</sup>**

Курский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней № 1, г.Курск; Центр Научной Хирургии им. М.А.Топчибашева, г.Баку<sup>1</sup>

Основой патогенеза развития грыж передней брюшной стенки в настоящее время является нарушение коллагенового обмена, что обуславливает слабость апоневроза. В конце прошлого столетия внимание герниологов привлекло изучение проблемы возникновения грыж передней брюшной стенки с точки зрения коллагенового обмена. Была выдвинута концепция, отражающая нарушение соотношения коллагена I типа к III типу и, как следствие, появление грыжевой болезни [1]. Соотношение коллагена I типа к III обеспечивает прочность соединительной ткани. Изменение этого соотношения в сторону коллагена III типа ведет к слабости и снижению механической функции передней брюшной стенки [2,3,4,7].

Синтез коллагеновых фибрилл является многоэтапным и сложным процессом, происходящим в организме, и на каждом из этапов возможны нарушения. Так, восполнение недостающих элементов нормализует данный процесс [5,11]. Оротовая кислота, входящая в состав восстанавливающего агента 4-оксипролина, необходима для сохранения атома железа при гидроксировании пролина [9,10]. Источниками оротовой кислоты являются свиная печень, кисломолочные продукты, дрожжи. В медицине известен препарат «Оротат калия», который влияет на обменные процессы в организме, участвует в синтезе коллагеновых волокон, стимулирует деление клеток [13].

Анализируя данные литературы, нами не выявлено работ, описывающих действие «Оротата калия» на формирование соединительной ткани и изменения соотношения типов коллагена в апоневрозе при грыжах передней брюшной стенки, что определило актуальность нашего исследования.

ЦЕЛЬЮ исследования являлось исследование неоколлагеногенеза при имплантации

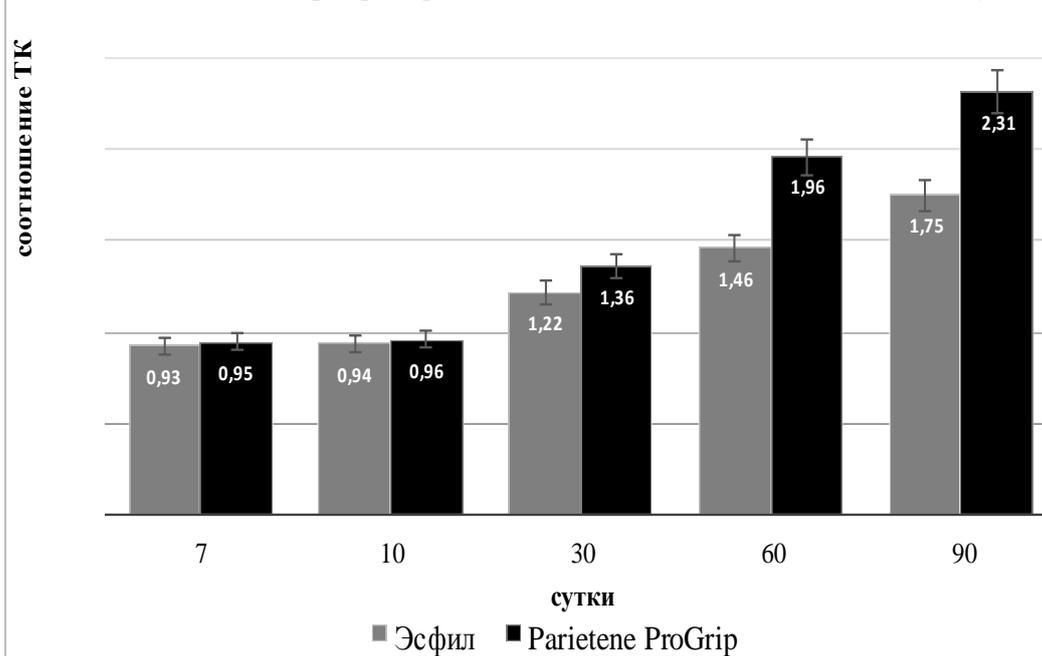
эндопротезов «Parietene ProGrip» и «Эсфил» на фоне применения «Оротата калия».

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Экспериментальное исследование выполнено на 185 особях сингенных белых лабораторных мышей-самцов со средним весом 45-50 гр. В зависимости от вида имплантированного эндопротеза и применения препарата «Оротат калия», все животные были разделены на 4 группы. Животным 1-й группы (n=43) имплантировали эндопротез фирмы ООО Линтекс (С-Петербург) «Эсфил». Во 2-й группе (47) использовался эндопротез «Parietene ProGrip» фирма Coviden (Франция). 3-ю группу (n=46) составили животные, которым имплантировали эндопротез «Эсфил» и в кормовой рацион добавляли препарат «Оротат калия» в виде порошка из расчета 0,75 мг на одно животное в сутки. Животным 4-й группы (n=49) имплантировали эндопротез «Parietene ProGrip» и также в кормовой рацион добавляли препарат «Оротат калия». Животные 3-й и 4-й групп получали препарат на протяжении всего эксперимента. Животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом на 7, 10, 30, 60, 90 сутки. Полученные гистологические срезы помещали на предметные стекла и окрашивали пикросирусом красным (Sirius Red) по стандартной методике [6,12]. Препараты исследовали на поляризационном микроскопе Altami Polar 2 в обычном и поляризационном свете. Анализ соотношения типов коллагена в соединительной ткани вокруг эндопротеза проводили по цветовой гамме, так коллаген I типа при поляризационной микроскопии имел красную окраску, III тип коллагена – зеленую. Для определения соотношения коллагена I и III типов использовали программный комплекс Altami Studio 3.0 и ImageJ. Для изучения плотности коллагеновых волокон

вычисляли концентрацию пикселей на дюйм при помощи графического редактора [8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** При анализе гистологических микропрепаратов в

поляризованном свете в 1 и 2 группах на 7-е и 10-е сутки эксперимента достоверных отличий в динамике соотношения коллагенов I и III типов не выявлено (Рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика соотношения I типа коллагена к III типу в парапротезной капсуле на различных сроках без применения «Оротата Калия»

**Таблица 1.** Плотность коллагеновых волокон

Длительность эксперимента Группы животных	Значение плотности коллагеновых волокон (pixel/дюйм)		
	30 сутки	60 сутки	90 сутки
1 группа	114,9±15,6*#	176,2±17,2*#	239,8±11,2*#
2 группа	149,5±13,3*#	221,8±16,9*#	278,1±19,5*#
3 группа	177,4±16,1*#	262,7±16,4*#	323,9±13,2*#
4 группа	219,1±18,4*#	305,2±21,2*#	364,5±13,1*#

Примечание:\* -  $p \leq 0,05$  при сравнении между группами на одинаковых сроках эксперимента; # -  $p \leq 0,05$  при сравнении между группами на различных сроках эксперимента.

На 30-е сутки эксперимента в 1-й и 2-й группах визуализировалась соединительнотканная капсула вокруг нитей эндопротеза, отмечалась строгая направленность и непрерывность пучков коллагеновых волокон. Анализ данных, полученных при исследовании капсулы вокруг эндопротеза «Эсфил», показывал, что степень ее зрелости была достоверно меньше по сравнению с группой, которой имплантировался «Parietene ProGrip». Плотность коллагеновых волокон составила  $114,9 \pm 15,6$  pixel/дюйм (Таб. 1). Отмечались «рыхлые» участки соединительнотканной капсулы, свидетельствующие о преобладании в своей структуре рыхлой волокнистой соединительной ткани, что гово-

рило о ее незрелости. При имплантации эндопротеза «Эсфил» отмечалось достоверное увеличение содержания коллагена I типа в сравнении с 10 –ми сутками эксперимента.

В препаратах, полученных на 30-е сутки эксперимента при имплантации «Parietene ProGrip», отмечалось, что капсула имеет плотную структуру и отсутствуют «рыхлые» участки соединительнотканной капсулы, плотность коллагеновых волокон составила  $149,5 \pm 13,3$  pixel/дюйм (Таб. 1). Анализ цветовой гистограммы показал преобладание красного цвета, что свидетельствовало о доминировании коллагена I типа над III. Такое преобладание говорило о лучшей прочности парапротезной капсулы, что важно в предот-

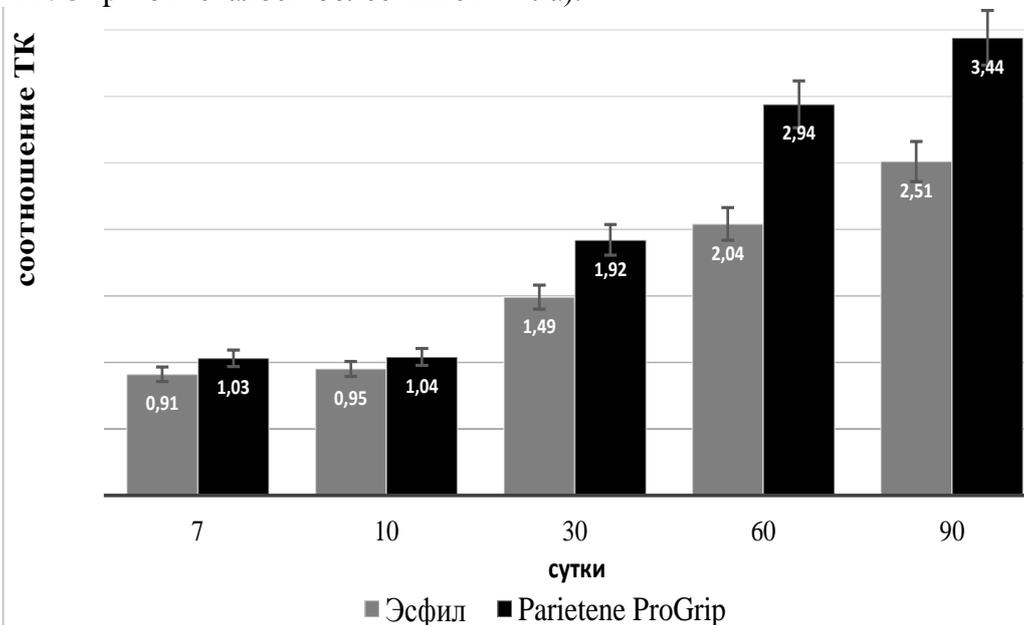
вращении возникновения рецидива вентральных грыж. Вероятнее всего такое преобладание было связано с покрытием полипропиленовых нитей эндопротеза «Parietene ProGrip» полимолочной кислотой в отличие от стандартного полипропиленового эндопротеза «Эсфил».

При поляризационной микроскопии препаратов 2 –й группы, полученных на 60-е сутки эксперимента, было отмечено, что структура парапротезной капсулы была более выраженной по сравнению с 1-й группой. Отмечались организованно направленные пучки коллагеновых волокон, плотно расположенные относительно друг друга. Анализ цветовой гистограммы показал явное преобладание красного цвета, что свидетельствовало о значительном преобладании коллагена I типа и в сравнении с предыдущим сроком. Соотношение коллагенов I типа к III составило 1,96, что было достоверно больше в сравнении с I группой животных.

К 90-м суткам эксперимента отмечалось значительное преобладание коллагена I типа над III типом при использовании обоих эндопротезов. Однако, в группе с применением «Parietene ProGrip» отмечалось более интен-

сивное окрашивание капсулы в красный цвет, пучки волокон плотно располагались относительно друг друга. Плотность коллагеновых волокон составила  $278,1 \pm 19,5$  pixel/дюйм, что было достоверно больше в сравнении с группой животных, в которой использовался «Эсфил» (Таб. 1). Соотношение типов коллагена при использовании эндопротеза «Эсфил» составило 1,75, что практически в 1,5 раза меньше по сравнению с группой, в которой использовался «Parietene ProGrip».

Изучение парапротезной капсулы на 7-е и 10-е сутки эксперимента при использовании «Оротата Калия» в 3-й и 4-й группе животных, показало явное отсутствие отличий по соотношению типов коллагена между собой, а также в сравнении с группами животных, в которых препарат не применялся (Рис. 2,3,4.). Вероятнее всего отсутствие отличий в соотношении типов коллагенов было связано с воспалительной реакцией и сменой фаз воспаления (альтерации и экссудации) на данных сроках исследования, как нормальный ответ организма на травму и внедрение инородного тела (синтетического материала).



**Рис. 2. Динамика соотношения I типа коллагена к III типу в парапротезной капсуле на различных сроках при добавлении в кормовой рацион «Оротата Калия»**

При сравнении результатов исследования соотношения типов коллагена в группах с использованием одного и того же эндопротеза

за начиная с 30 –х суток и на последующих сроках эксперимента, отмечались достоверно лучшие результаты в группах, где выполня-

лась стимуляция коллагеногенеза «Оротатом Калия». Помимо явного влияния «Оротата Калия» на синтез коллагена, полученные результаты могли быть обусловлены сменой фаз воспаления и наступлением фазы пролиферации на данных сроках (30 суток и далее).

При поляризационной микроскопии препаратов, полученных на 30-е сутки эксперимента в 3-й и 4-й группах, определялись достоверные отличия по соотношению типов коллагена в сравнении с предыдущими сроками. Соотношение коллагена I и III типов при имплантации эндопротеза «Parietene ProGrip» было достоверно больше по сравнению с группой животных, которым имплантировался «Эсфил», 1,92 и 1,49 соответственно. Плотность коллагеновых волокон в 4-й группе составила  $219,1 \pm 18,4$  pixel/дюйм.

На 60-е сутки эксперимента в 3-й группе животных отмечалась многослойная парапротезная капсула, с отсутствием дефектов, плотность которой составила  $262,7 \pm 16,4$  pixel/дюйм. При использовании препарата «Оротата Калия» и эндопротеза «Parietene ProGrip» на 60-е сутки эксперимента соотношение I и III типов коллагена составило 2,94, плотность парапротезной капсулы -  $305,2 \pm 21,2$  pixel/дюйм.

Микроскопическая оценка препаратов на 90-е сутки эксперимента показала, что соединительнотканная капсула по плотности коллагеновых волокон, соотношения коллагенов I и III типов достигает своего максимума в обеих группах.

При экспериментальном использовании эндопротеза «Эсфил» в сочетании с «Оротатом Калия» на 90 сутки капсула имела незначительные «рыхлые» участки соединительнотканной капсулы, плотность коллагеновых волокон была равна  $323,9 \pm 13,2$  pixel/дюйм, что в сравнении с 4 группой животных было достоверно меньше. Применение «Оротата Калия» в 4 группе животных позволило значительно увеличить показатели плотности коллагеновых волокон ( $364,5 \pm 13,1$  pixel/дюйм), соотношения типов коллагена (3,44) по сравнению с эндопротезом «Эсфил» и группами животных, которым препарат в кормовой рацион не добавлялся.

**ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.** В ходе нашего исследования начиная с 30-х суток и до окончания эксперимента было выявлено лучшее течение процесса коллагеногенеза и формирование соединительнотканной парапротезной капсулы при использовании эндопротеза «Parietene ProGrip» по сравнению с группой животных с эндопротезом «Эсфил». Учитывая полученные результаты вероятнее всего имело место стимуляция коллагеногенеза со стороны полимолочной кислоты, покрывающей нити эндопротеза «Parietene ProGrip». Так же нами было выявлено стимулирующее действие «Оротата Калия» на синтез коллагена, в условиях имплантации синтетических материалов, проявляющееся в увеличении соотношения коллагена I типа над III, что говорило о зрелости соединительнотканной капсулы вокруг эндопротезов. Лучший эффект наступал на 30-сутки эксперимента и наблюдался на последующих сроках исследования, что скорее всего было связано со сменой фаз воспаления и наступлением фазы пролиферации на данных сроках. Учитывая явное стимулирующее действие «Оротата Калия» на коллагеногенез и преобладание коллагена I типа, что говорит о лучшей прочности парапротезной капсулы, можно рекомендовать применение «Оротата Калия» у пациентов для профилактики возникновения рецидива вентральных грыж.

Экспериментальное применение эндопротеза «Parietene ProGrip» во 2 и 4 экспериментальных группах показывало достоверно лучшие результаты в сравнении с эндопротезом «Эсфил» без и с добавлением в кормовой рацион животных «Оротата Калия», что было связано со структурными особенностями эндопротезов, в частности покрытием полипропиленовых нитей эндопротеза «Parietene ProGrip» полимолочной кислотой в отличие от стандартного полипропиленового эндопротеза «Эсфил».

#### ВЫВОДЫ:

1. В ходе эксперимента нами было выявлено стимулирующее действие «Оротата Калия» на синтез коллагена, в условиях имплантации синтетических материалов, проявляющееся в увеличении соотношения кол-

лагена I типа над III во всех группах исследования.

2. Оптимизация коллагеногенеза в эксперименте заключалась в увеличении соотношения коллагена I типа к III типу в 1,37 раза при имплантации «Parietene ProGrip» по сравнению с материалом «Эсфил» на 90-е сутки эксперимента, что проявлялось ускорением созревания соединительнотканной капсулы и способствовало ранней изоляции эндопротеза от прилежащих тканей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ермолов А.С. и др. Причины рецидивов при применении синтетических протезов в хирургии послеоперационных ВГ (ПОГ) / Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012, с.77-79.

2. Rosch R. et al. Analysis of collagen-interacting proteins in patients with incisional hernias // *Langenbecks Arch. Surg.*, 2003, vol. 387, N 11/12, p.427-432.

3. Ozdogan M. et al. Changes in collagen and elastic fiber contents of the skin, rectus sheath, transversalis fascia and peritoneum // *Bratisl. Lek. Listy*, 2006, vol. 107, N 6/7, p.235-238.

4. Junge K. et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses // *Langenbecks Arch. Surg.*, 2004, vol. 389, N 1, p.17-22.

5. Broderick G. et al. Dermal collagen matrices for ventral hernia repair: comparative analysis in a rat model // *Hernia*, 2012, vol. 16, N 3, p.333-343.

6. Donahue T.R., Hiatt J.R., Busuttil R.W. Collagenase and surgical disease // *Hernia*, 2006, vol. 10, 6, p.478-485.

7. Hulmes D.J. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures // *J. Struct. Biol.*, 2002, Vol. 137, N ½, p.2-10.

8. Si Z. et al. Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia // *Surgery*, 2002, vol. 131, p.324-331.

9. Maude R.J., Buapetch W., Silamut K. A simplified, low-cost method for polarized light microscopy // *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2009, vol. 81, p.782-783.

10. Ottani V., Raspanti M., Ruggeri A. Collagen structure and functional implications // *Micron*, 2001, N 12, p. 251–260.

11. Meyer A.L. et al. Quantitative and qualitative analysis of collagen types in the fascia transversalis of inguinal hernia patients // *Arq. Gastroenterol.*, 2007, vol. 44, N 3, p. 230–234.

12. Weaver R. Rediscovering polarized light microscopy // *American Laboratory*, 2003, vol. 35, p.55-61.

13. Yeşilel O.Z., Kaştaş G., Büyükgüngör O. The novel polymeric potassium complex with a new coordination mode of orotic acid N: Synthesis and structural characterization // *Inorg. Chem. Commun.*, 2007, vol. 10, Issue 8, s.936–939.

#### SUMMARY

#### Stimulating of neocollagenesis with hernio endoprosthesis implantation in experiment

**S.V. Ivanov, V.A. Lazarenko, I.S. Ivanov, A.V. Tsukanov, D.V. Tarabrin, H.N. Gafarov, I.A. Ivanova, R.S. Nadirov**

Department of surgical diseases №1 Kursk State Medical University; Scientific Centre of Surgery named. M.A.Topchibashev, Baku

The histological preparations were examined using polarizing microscopy. Analyzed the ratio of types I and III collagen in the connective tissue around the prosthesis was performed according to the color, individually for each type. The use of prosthesis "Parietene ProGrip" in the 2 and 4 experimental groups showed significantly better results in comparison with the endoprosthesis "Esfil" without and with the addition to the diet of animals "Potassium Orotate". In the experiment, we detected a stimulating effect "Potassium Orotate" on the synthesis of collagen, in the conditions of implantation of synthetic materials, which is manifested in the increase in the ratio of collagen type I over III.

## ХРОНИКА

### НАГРАЖДЕНИЕ АЗЕРБАЙДЖАНСКОГО УЧЕНОГО



12 мая 2016 г Российская Академия образования удостоила Золотой медалью "В.Л.Пушкин" академика РАЕН, профессора Мурада Кияс оглы Мамедова за активную и продолжительную деятельность по изданию научных журналов и многолетний цикл научно-монографических работ, опубликованных на русском языке за пределами Российской Федерации.

### НАГРАЖДЕНИЕ ТУРЕЦКОГО УЧЕНОГО

1 июня 2016 года в г. Баку на торжественной церемонии открытия Объединённого конгресса Турецкого Общества Трансплантологов и Трансплантологического Общества Тюркского Мира, академику Международной Экоэнергетической академии (МЭА) профессору Мехмету Хабералу была вручена Золотая медаль МЭА. Ученый был награжден за большой вклад в развитие биомедицинской науки и клинической медицины. Медаль вручил Президент Международной Экоэнергетической академии профессор Фаган Алиев.

