

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 4, 2010 г.

**Обзоры**

3 С.А.Курбанова, М.К.Мамедов  
О вероятных механизмах реализации потенциальной патогенетической роли герпетических вирусных инфекций при ревматоидном артрите

7 А.Ю.Абдуллаев  
Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких

**Оригинальные статьи**

12 А.А.Гулиева  
Изменения показателей врожденного иммунитета при смешанных инфекциях в экспериментальных и клинико-лабораторном наблюдениях

15 Л.Т.Сапарова, Р.И.Розенсон  
Эпидемиология респираторных аллергозов у детей Северного региона Казахстана

17 Ф.Д.Гасанов  
Гепаринотерапия при хирургических патологиях с развившимся тромбогеморрагическим синдромом

21 Г.Т.Мамед-заде  
Значение фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития центральной нервной системы

23 Х.Ф.Ахмедбейли, А.Э.Дадашева, М.К.Мамедов, С.М.Сафарова  
Отдаленные результаты лечения больных хроническим гепатитом С пегилированным альфа-2а интерфероном в комбинации с рибавирином

25 А.Э.Дадашева  
Задаксин в терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к назначению рибавирина или интерферона

28 Н.М.Рзаева, Ф.Ф.Агаев, И.А.Мустафаев  
Значение клинических и рентгено-томографических исследований в диагностике саркоидоза органов дыхания

**История биомедицины**

32 М.К.Мамедов  
Цитокины как эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 4, 2010

**Reviews**

3 S.Kourbanova, M.Mamedov  
About possible mechanisms of herpetic viral infections potential pathogenetic role realization in rheumatoid arthritis

7 A.Abdullayev  
Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease

**Original articles**

12 A.Guliyeva  
Changes of innate immunity parameters at mixt infections in experimental and clinical laboratory observations

15 L.Saparova, R.Rozenson  
Epidemiology of children respiratory allergosis in Northern regions of Kazakhstan

17 F.Hasanov  
Heparinotherapy at surgical pathologies with developed thrombohaemorrhagic syndrome

21 G.Mamed-zadeh  
Significance of folic acid in prophylactics of the innate development defects of the central nervous system

23 M.Mamedov, Kh.Akhmedbeiliy, A.Dadasheva, S.Safarova  
Further results of chronic hepatitis C patients treatment with pegilated interferon alpha-2a in combination with ribavirin

25 A.Dadasheva  
Zadaxin in the treatment of chronic hepatitis C patients had contraindications to application of ribavirin or interferon

28 N.Rzayeva, F.Agayev, I.Mustafayev  
Significance of clinical and X-Ray tomographic investigations in diagnostic of respiratory organs sarcoidosis

**History of biomedicine**

32 M.Mamedov  
Cytokines as efferent elements of unified system of humoral regulation of cell's life cycle

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### О вероятных механизмах реализации потенциальной патогенетической роли герпетических вирусных инфекций при ревматоидном артрите

С.А.Курбанова, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г.Баку

В литературе имеется целый ряд указаний на то, что в патогенезе ревматоидного артрита (РА) важную роль могут играть вирусные агенты и, в первую очередь, вирусы из семейства *Herpesviridae* [2, 10, 24, 25, 26].

В наших собственных клинико-лабораторных наблюдениях было продемонстрировано, что частота выявления серологических маркеров репликативных инфекций, вызванных вирусами простого герпеса (ВПГ) и Эпштейна-Барр (ВЭБ) у больных РА статистически устойчиво превосходила аналогичные показатели у здоровых взрослых лиц из группы контроля [12, 13, 14, 15]. Более того, в этих наблюдениях было показано, что частота выявления изменений некоторых из иммунологических показателей и, в том числе, маркеров развития аутоиммунных реакций у больных РА, имевших серологические маркеры репродуктивных инфекций, вызванных ВПГ и/или ВЭБ превосходила частоту соответствующих иммунологических изменений у больных РА, у которых названные серологические маркеры не выявлялись [11, 16, 17].

Полученные данные позволяли предполагать, что среди герпетических инфекций, наиболее вероятно связанных с этиопатогенезом РА, ведущее место, скорее всего, принадлежит либо инфекции, вызванной ВЭБ, либо смешанной инфекции, вызванной ВЭБ и вирусом простого герпеса.

Это побудило нас рассмотреть наиболее вероятные, на наш взгляд, механизмы реализации потенциальной патогенетической роли этих герпетических вирусных инфекций при РА.

Переходя к непосредственному рассмотрению таких механизмов, отметим, что английский врач Арчибалд Геррод, который впервые, еще в 1899 г, ввел в медицину термин "ревматоидный артрит", стремился отразить отличие этого заболевания от двух других, известных в то время, заболеваний суставов: ревматизма и подагры. Однако на протяжении последующих почти 60 лет РА рассматривался как заболевание с неясным этиопатогенезом, хотя неоднократно высказывалось предположение о том, что возникновение РА каким-то образом связано с инфекцией - это выразилось в том, что прежде РА именовали "инфектартирит".

Осознание природы процессов, лежащих в основе патогенеза РА, стало возможным лишь после 1956 г.,

когда немецкий иммунолог Э.Витебски обосновал принцип возникновения аутоиммунных заболеваний - в 1961 г он указал на три характерных для них критерия: 1) наличие аутоантител или аутоенсиблизированных лимфоцитов; 2) наличие аутоантигена, вызвавшего развитие аутоиммунной реакции и 3) возможность воспроизведения аутоиммунного процесса в эксперименте после введения определенного аутоантигена также с помощью пассивного переноса сывороточных антител или лимфоцитов, полученных из заболевшего организма [27].

В 1957 г Э.Франклин впервые обнаружил, что в крови у больных РА регулярно выявляется повышенная концентрация иммунных комплексов и, в первую очередь, иммунных комплексов (ИК), содержащих ревматоидный фактор (РФ). Вскоре было установлено, что формирование ИК, формирующихся с участием аутоантител к Fc-фрагменту IgG (т.е. РФ), является важнейшим звеном патогенеза РА. В середине 70-х гг XX в РА был отнесен к группе, так называемых, "болезней ИК", которые были выделены К.Кохрейном и Д.Коффлером в 1973 г и год спустя охарактеризованы П.Лебером и Р.МакКласки [27].

Позднее патогенетической особенностью РА было признано то, что ИК не только циркулируют в крови, но и накапливаются в синовиальной жидкости. Поэтому для РА характерны как висцеральные, так и внутрисуставные повреждения, обусловленные ИК. И если первые представлены васкулитом, плевритом, перикардитом, то последние - синовиитом и деструкцией хряща, при этом синовиальная оболочка в ответ на местную аутоагрессию ИК становится своеобразным "иммунокомпетентным органом".

Уже к концу XX в было установлено, что патогенез РА не ограничивается процессами, обусловленными ИК, а носит более сложный характер, что побудило исследователей с определенностью зачислить РА к числу аутоиммунных заболеваний, к которым был отнесен и целый ряд клинических синдромов и, в первую очередь, системные болезни соединительной ткани, в основе развития которых лежат нарушения в иммунной системе, срыв толерантности иммунной системы к собственным тканям организма и, как итог, активация и экспансия антигенспецифических клонов

T- и B-лимфоцитов, продукция циркулирующих аутоантител, цитокинов и других медиаторов воспаления.

Однако несмотря на интенсивные исследования, позволившие уяснить детали механизмов развития иммунной аутоагрессии при РА, сегодня не до конца ясно, какие факторы непосредственно отвечают за "запуск" этого иммунопатологического процесса.

В этой связи надо заметить, что еще в 1965 г А.Холлендер развил концепцию о том, что инициировать развитие аутоиммунных реакций, приводящих к повышению концентрации в организме ИК, могут инфекционные агенты. В основу этой концепции легло представление о том, что в ответ на эти агенты иммунная система формирует защитные реакции, направленные на уничтожение указанных агентов, интенсивное развитие которых и приводит к "срыву" иммунологической толерантности и "запуску" аутоиммунных процессов [7].

Однако до сих пор роль различных инфекционных агентов при РА остается неясной, поскольку многочисленные попытки идентифицировать конкретный "возбудитель" РА среди известных инфекционных агентов оставались тщетными [26].

В том же 1965 г американцы А.Ван-Логем и, независимо от него, К.Гайдушек высказали предположение о том, что в основе этиопатогенеза некоторых аутоиммунных заболеваний и, в том числе, РА, могут лежать хронические вирусные инфекции, на фоне которых, при прямом участии вирусных антигенов, происходит избыточное образование в организме циркулирующих ИК, что и становится причиной развития РА [21].

И хотя за минувшие почти полвека прямые доказательства обоснованности этой гипотезы при РА так и не получены, за этот период накоплен немалый массив разнородной информации, косвенно подтверждающей ее право на существование. Действительно, сегодня среди всех инфекционных агентов, которые могут иметь то или иное отношение к этиопатогенезу РА, ведущая роль в качестве "пусковых" факторов развития патологического процесса, отводится вирусам [8, 25].

Инфицированность вирусами часто приводит к появлению в организме большого количества вирусных протеинов, инициирующих продукцию аутоантител, оказывающих влияние как на презентацию антигена, так и на эффекторную фазу иммунного ответа [3, 4]. Это ведет к развитию воспалительного процесса в суставах, однако большинство вирусных артритов острые и кратковременные, что обусловлено элиминацией возбудителя из организма хозяина иммунной системой.

При этом считается, что индуцированные вирусами аутоиммунные процессы, вероятнее всего, ассоциированы с персистирующей или латентной вирусной инфекцией, индуцированной вирусами поликлональной активацией B-лимфоцитов и, в немалой степени, генетически детерминированной неспособностью иммунной системы элиминировать вирусы [2, 9, 30].

Ранее мы уже отмечали, что иммунопатология, в основе которой лежит токсико-патогенное действие на ткани и органы циркулирующих ИК (ЦИК) и других "участников" аутоиммунных реакций, представленных как клеточными, так и гуморальными факторами, очень часто отмечается при многих вирусных инфекциях. При этом она может формироваться посредством двух механизмов: "вирусиндуцированно-го" и "вирусассоциированного" [19].

В силу функционирования обоих названных механизмов большинство вирусов может рассматриваться как индукторы иммунопатологических процессов. Однако, наиболее важными из них следует считать те вирусы, которые способны вызывать персистирующие инфекции. При таких инфекциях, несмотря на многообразие возможных вариантов формирования иммунопатологических повреждений иммуноцитов, они могут быть сведены к 4 основным механизмам: 1) повреждения циркулирующими комплексами "вирус-антитело-комплемента"; 2) повреждения циркулирующими комплексами "аутоантиген-аутоантитело-комплемента"; 3) повреждения, обусловленные антителами, взаимодействующими при участии комплемента с вирусными антигенами, находящимися на клеточных мембранах и 4) повреждения, обусловленные иммуноцитами, которые взаимодействуют со свободными или связанными с клетками вирусными антигенами [18].

Интенсивное образование аутоантител к антигенам организма (нативным или модифицированным вирусспецифическим белком), отмечено особенно при хронических герпетических инфекциях.

Необходимо отметить, что среди последствий иммунопатологических процессов следует отметить и то, что интенсивное течение аутоиммунных реакций приводит к неоправданным затратам клеточных и гуморальных факторов, "расходуемых" в процессе течения этих реакций и, соответственно, к перенапряжению резервов иммунной системы.

Характеризуя эти вирусы, как потенциальные триггеры развития аутоиммуноагрессии, следует подчеркнуть, что при РА существует два основных механизма связанного с вирусной инфекцией патогенеза аутоиммунных процессов. Первый из них связан с молекулярной мимикрией, в основе которой лежит структурное сходство эпитопов антигенов хозяина с вирусными антигенами, ответственными за запуск перекрестного иммунного ответа. Второй механизм сводится к инфицированию генетически предрасположенного организма хозяина широким спектром вирусов и, как следствие, дисфункция T- и B-клеток, запускаемая вирусными протеинами, а иммунорегуляторные сдвиги обусловлены нарушением презентации антигенов, модуляцией цитокиновой активности и разрывом путей запрограммированной клеточной смерти [6, 20].

Значимость молекулярной мимикрии в патогенезе аутоиммунных заболеваний дискутируется по настоящее время. Это одна из наиболее часто цитируемых моделей развития аутоагрессии. Вирусы могут

иметь белковые структуры (антигенные детерминанты) по форме и содержанию напоминающие собственные белки макроорганизма.

Иммунный ответ, направленный против патогена, элиминирует его, но при этом вирусспецифические Т-клетки и антитела могут перекрестно реагировать с аутоантигенами, структурно напоминающими чужеродные, что в ряде случаев ведет к нарушению толерантности и аутоагрессии. То есть, протективный иммунный ответ, направленный против микробных антигенов завершается аутоиммунным, который может быть транзиторным (без поражения организма) или под воздействием разных факторов (внутренних и внешних) длиться хронически или периодически возобновляться под воздействием вирусной инфекции, независимо от элиминации триггерного фактора [23].

Клинические проявления развившегося аутоиммунного заболевания зависят в большей степени от характера и выраженности иммунного ответа и распространенности аутоантигенов в тканях организма (шоковых органах). Подобный извращенный иммунный ответ или перекрестная реакция между вирусным агентом и аутоантигенами наблюдается при РА, системной красной волчанке и миокардите.

Извращенный иммунный ответ развивается при структурном сходстве между протеинами главного комплекса гистосовместимости и микробными антигенами. По-видимому, срыв толерантности к собственным тканям организма при молекулярной мимикрии обусловлен модификацией антигенов тканей организма вирусами и бактериями.

Модуляция продукции цитокинов также имеет важное значение. Гены отдельных вирусов способны кодировать белки аналогичные белкам хозяина - клеточным цитокинам, ростовым факторам, иммунным белкам, рецепторам. Функционирование этих генов может привести к ингибированию продукции или процессинга клеточных белков (цитокинов, антигенов HLA I класса), блокированию связывания цитокинов хозяина с клеточными рецепторами, передачи внутриклеточных сигналов. Вирусы, кодируя рецепторы, аналогичные рецепторам цитокинов хозяина, могут нейтрализовать активность провоспалительных цитокинов. Так, ВЭБ кодирует гомологию IL-10 человека. Вирусный аналог рецепторов IFN- $\gamma$  обнаружен у группы герпес вирусов.

С инфицированием ВЭБ связывают нарушения цитокинового профиля у больных РА: секреция Т-хелперами 1 типа (Th1), IL-2, IFN, IL-12, ответственных за активацию Т-клеточного звена иммунитета подавлена, а продукция Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, активирующей В-клеточную функцию повышена у пациентов с РА [4, 8].

Изменения в продукции цитокинов, сходные с таковыми у больных РА, перемещение с Th1 к Th2 типу цитокинового профиля: Th1 цитокины подавляют в норме апоптоз, а Th2 цитокины повышают его. Ускорение апоптоза наблюдается как при РА, так и при системной красной волчанке.

Значение может иметь и нарушение презентации антигенов. Доминантную роль в селекции и презентации антигенов в кооперации иммунных клеток играют антигены HLA. Вирусные пептиды способны влиять на экспрессию HLA I и II классов, а также на функцию TAP протеинов (транспортёры, связанные с антигенной презентацией) [30].

Так, ВПГ кодирует цитозольный протеин ICP 47, который, сливаясь с функцией TAP1, TAP2 комплексов, препятствует ассоциации пептидов с HLA I класса. Экспрессия HLA протеинов также зависит от уровня цитокинов, таких как интерферон-гамма и фактор некроза опухоли, продукция которых часто ингибируется вирусами [1, 3, 5].

Вирусные протеины способны селективно ингибировать или стимулировать апоптоз - физиологический механизм элиминации аутореактивных лимфоцитов в процессе их образования. Вирусы играют определенную роль в дисрегуляции апоптоза у пациентов с аутоиммунной патологией. Суицид инфицированных клеток активацией апоптоза или киллинга их цитотоксическими Т-лимфоцитами или натуральными киллерами - защитный механизм хозяина, препятствующий распространению вирусов.

В начальной стадии инфицирования вирусные ингибиторы апоптоза способствует более интенсивной репродукции вируса. В поздних стадиях апоптоз, индуцированный вирусами способствует распространению потомства вне инфицированной клетки. Так, персистенция ВПГ в нейронах связана с их апоптозом ингибирующим протеином p345.

Герпесвирусы активируют серию генов, осуществляющих селективную блокаду Fas и TNF сигнальных путей [11, 14]. Вирусные протеины способны также повышать продукцию антинуклеарных антител, периодически освобождая нуклеосомы из убитых апоптозом клеток.

Вопрос о роли ВЭБ в развитии РА дискутируется уже не первый год. Известно, что ВЭБ вызывает артропатии у 2% процентов больных с мононуклеозом. Этот убиквитарный патоген поражает эпителиальные клетки носоглотки и В-лимфоциты, формируя резервуар латентных инфекционных клеток. ВЭБ может также поражать синовиальные фибробласты. Стерильный иммунитет к ВЭБ достигнуть очень сложно, вирус персистирует в течение всей жизни, в большей степени в латентной форме. Периодическая активация инфицированных В-лимфоцитов, как правило, приводит к повторной репродукции вируса. Опубликованы данные о том, что ВЭБ индуцирует синтез IgM-РФ у здоровых лиц и, в большей степени, у больных РА [22, 29].

Усиленная пролиферация инфицированных ВЭБ клонов В-лимфоцитов приводит к повышению уровня антител к капсидному антигену вируса в крови, и в синовиальной жидкости больных РА. Контроль носительства ВЭБ, реактивация его регулируется уровнем иммунного ответа, цитотоксическими Т-лимфоцитами. Это подтверждается частотой ВЭБ-индуцирован-

ных лимфопрлиферативных заболеваний у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, развитие лимфом у больных РА, получавших метотрексат [22, 29].

У больных РА в сравнении со здоровыми родственниками значимо чаще выявлялся ВЭБ, что еще раз подтверждает возможное участие данного вируса в развитии РА, но не доказывает прямую причинную связь. Выявлено, что гликопротеин 110 ВЭБ (gp110) имеет последовательность аминокислот, соответствующую таковой в третьем гипервариабельном регионе HLA DRB1 аллелей, ассоциированных с риском развития РА [28].

Полученные данные легли в основу гипотезы о роли молекулярной мимикрии в развитии аутоиммуннопатологии. У больных РА по данным ряда исследователей определяются высокие титры антител к гликопротеину 10 в крови, что подтверждает роль эпитопа QKRAA, возможно доминантного у больных РА. Т-клеточный пролиферативный ответ к gp110 ВЭБ, содержащему эту последовательность, определяется только у позитивных по данной последовательности больных РА в сравнении с контрольной группой без QKRAA, то есть у больных с наличием HLA DRB1 [14].

ВЭБ способен модулировать иммунный ответ хозяина с помощью кодирования гомологичного человеческому IL-10, то есть создает вирусный IL-10, способный супрессировать Т-хелперы I типа, а так же снижать иммунорегуляторную функцию IL-10 хозяина.

Подавление Т-клеточного иммунитета в свою очередь будет способствовать персистенции вируса в организме. ВЭБ с помощью С-связывающего фактора регулирует экспрессию IL-6 человека на фибробластоподобных синовиоцитах больных РА. Как известно, IL-6 участвует в патогенезе РА как провоспалительный цитокин [1].

Инфицированные ВЭБ В-лимфоциты и плазматические клетки могут секретировать матриксную металлопротеиназу и фактор некроза опухолей альфа, играющие ключевую роль в развитии иммунной патологии. Последовательность нуклеарного антигена I ВЭБ гомологична со структурой эпитопа коллагена II типа человека. Моноклональные антитела к области глициналаниновых последовательностей нуклеарного антигена ВЭБ (EBNA) типа 1 перекрестно реагируют с нормальным белком клетки человека p62.

Показано, что антитела к p62 у больных РА реагируют с коллагеном цитокератином. Сходство между EBNA и коллагеном может привести к распознаванию коллагена хозяина как чужеродного белка и выработке патогенных антител к нему. У больных РА в лимфоцитах, инфильтрирующих суставы, выявляются две вирусные последовательности в главном комплексе гистосовместимости (BZLF1 и BMLF1), что демонстрирует чувствительность Т-лимфоцитов к трансактивирующим факторам ВЭБ, играющим главную роль в реактивации вирусов [8, 14, 15, 16].

Таким образом, становится очевидным, что

герпетические вирусы способны влиять на функцию медиаторов межклеточного взаимодействия, способны выстраивать гомологию отдельных цитокинов хозяина и их рецепторов, в том числе регуляторных цитокинов и интерферонов. Они также могут блокировать апоптоз, оставляя в циркуляции аутореактивные клоны лимфоцитов. Несомненно, эти вирусы участвуют в поддержании аутоиммунного процесса, способствуют его хронизации, провоцируют рецидивирование.

И, хотя до сих пор нет прямых доказательств непосредственного участия отдельных вирусов (или их групп) в "запуске" аутоиммуноагрессии, можно надеяться что дальнейшие исследования с использованием современных биотехнологий в поисках этиологического фактора РА позволят достичь этой цели.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. М.: ВЭДИ, 2007, с.7-20;
2. Горячев Л.В. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита.- Тер. архив, 2001, N.2, с.72-75;
3. Гуперту Г. Запуск хронического артрита инфекционными агентами: экспериментальное подтверждение. Детская ревматология, 1997, N.3, с.49-51;
4. Детская ревматология: руководство для врачей Под ред.А.А. Барановой, Л.К. Баженовой. М.: Медицина, 2002, 334 с.;
5. Железникова Г.Ф. Воздействие вирусов на синтез цитокинов хозяина.- Вопросы вирусологии, 2007, N.4, с.4-10;
6. Зепп Ф. Инфекционная природа аутоиммунных болезней: новые концепции патогенеза ревматических заболеваний. - Детская ревматология, 1997, N.2, с.41-44;
7. Казинирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматология. Донецк, 2009, с.28-115;
8. Кардиология и ревматология детского возраста. Под ред. Г.А.Самсыгиной, М.Ю.Щербаковой. М.: Медпрактика, 2004, с.499-601;
9. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др. Оппортунистическая герпесвирусная инфекция в патогенезе увеитов у детей с ювенильным хроническим артритом. - Научно-практическая ревматология, 2003, N.1, с.70-73;
10. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание? - Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.52-54;
11. Курбанова С.А. Клинический и иммунологический аспекты оценки значения герпетических инфекций у больных ревматоидным артритом. - Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.1, с.150-153;
12. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Серологические маркеры вирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. - Georgian Medical News, 2009, N.1, с.65-67;
13. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом. - Биомедицина, 2007, N.4, с.40-41;
14. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Антитела к вирусу Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом. - Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.2, с.128-131;
15. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Серологические маркеры репликативных герпесвирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. - Современ. достижения азерб. медицины, 2008, N.1, с.156-159;
16. Курбанова С.М., Мамедов М.К. Уровни цитокинов в крови у больных ревматоидным артритом, и мевших и не имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций. - Биомедицина, 2010, N.1, с.10-12;
17. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Показатели иммунного статуса и интенсивности иммунопатологических процессов у больных ревматоидным артритом, имеющих серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций. - Современные достижения азерб. медицины, 2010, N.2, с.124-128;
18. Мамедов М.К. Вирусы: эволюция представлений и развитие вирусологии. Баку: Билик, 2001, 144 с.;
19. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях. - Биомедицина, 2006, N.4, с.3-10;
20. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях. - Вопросы вирусологии, 2000, N.1, с.4-9;
21. Савво В.М., Киселева Л.П. Вирусы и аутоиммунные ревматические заболевания, взгляд на проблему. - Annals of Mechnikov Institute, 2010, N.2, с.42-48;
21. Graham A., Ivani B. Arthritis associated presence of antibodies to several herpesviruses. - In: Viruses and autoimmunity. Int& Symp. Berlin, 2007, p.78; 22.

Natkunam Y., Elenitoba-Johnson K., Kingma D., Kamel O. Epstein-Barr virus strain type and latent membrane protein 1 gene deletions in lymphomas in patients with rheumatic disease. - *Arthritis Rheum.*, 1997, v.40, p.152-1156; 23. Naucner C., Larsson S., Moller E. A novel mechanism for virus-induced autoimmunity in humans. - *Immunol. Rev.*, 1996, v.152, P.175-192; 24. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy.- *Annals of Rheumatic diseases*, 2000, v.59, p.497-499; 25. Perl A. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. - *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1999, v.58, p.454-463; 26. Phillips P. Viral arthritis. - *Current Opinion Rheumatology*, 1997, v.9. p.337-344; 27. Promiss L. Rheumatic diseases: historical overview. Boston: Modern time, 2000, 256 p.; 28. Roudier J., Rhodes G., Petersen J., Vaughan J. The Epstein-Barr virus glycoprotein gp 110, a molecular link between HLA DR4, HLA DR1, rheumatoid arthritis. - *Scand. J. Rheumatology*, 1988, v.27, p.367-371; 29. Silins S., Cross S., Kraver K. et.al. A functional link for major TCR expansions in healthy adults caused by persistent Epstein-Barr infection. - *J.Clin. Invest.*, 1998. v.102. p.1551-1558; 30. Vanderborcht A., Geusens P., Raus J., Stinissen P. The autoimmune pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of autoreactive T cells and new immunotherapies. - *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2001, v.31. p.16-175.

## SUMMARY

**About possible mechanisms of herpetic viral infections potential pathogenetic role realization in rheumatoid arthritis**

**S.Kourbanova, M.Mamedov**

*The article contains data clarify the possible mechanisms, determined herpetic viruses ability to initiate to development autoimmune processes at patients with rheumatoid arthritis (RA).*

*Authors tried to assess mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease by focusing on known viruses capable of causing inflammatory arthritis syndromes and comparing virally induced immunological aberrations with those noted in RA patients.*

Поступила 21.10.2010

## Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких

**А.Ю.Абдуллаев**

Центральная больница нефтяников, г.Баку

Обструктивным синдромом дыхательных путей в мире страдают 11-13% людей. За последние 20 лет смертность от обструктивных болезней лёгких удваивается каждые 5 лет [15]. Статистика свидетельствует об увеличении распространенности и заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что обусловлено ухудшением экологии и увеличением числа курильщиков [15].

Естественным следствием хронической бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких является развитие легочной гипертензии. Наряду с гиперкапнией и гипоксемией, легочная гипертензия является неблагоприятным прогностическим фактором при ХОБЛ, так как ведет к гипертрофии правого желудочка с последующей его дилатацией и развитием легочного сердца [10, 16]. Наличие легочного сердца знаменует новый период прогрессирования болезни, характеризующийся проявлением недостаточности правых отделов сердца, что усугубляет течение заболевания, и характеризуется частыми обострениями, требующими госпитализации, длительной оксигенотерапии, и связано с короткими сроками выживания данных пациентов [11, 16]. Как правило, больные ХОБЛ обращаются за медицинской помощью уже на поздних стадиях заболевания, когда у них диагностируется дыхательная недостаточность, легочная гипертензия или уже сформировавшееся легочное сердце.

Истинные цифры распространенности легочной гипертензии при ХОБЛ неизвестны, так как в широкой клинической практике невозможно систематическое применение таких диагностических тестов, как катетеризация правых отделов сердца. В связи с появлением альтернативного диагностического неинвазивного метода - доплеровской эхокардиографии - возможно в течение ближайших нескольких лет появление новых эпидемиологических данных.

Отношение к легочной гипертензии при ХОБЛ различно. Ряд специалистов придерживается той точки зрения, что повышение давления в системе легочной артерии при ХОБЛ необходимо, поскольку это один из механизмов компенсации, способствующей увеличению перфузии легочных капилляров с последующим повышением PaO<sub>2</sub> [5]. Однако стойкие компенсаторные механизмы со временем становятся причиной последующих необратимых нарушений кардиореспираторной системы. В условиях дыхательной недостаточности легочная гипертензия вместе с другими патогенетическими факторами приводит к гипертрофии правого желудочка с последующим снижением его сократительной функции.

Вплоть до настоящего времени отсутствуют обоснованные и доказанные рекомендации по коррекции вторичной легочной гипертензии при ХОБЛ. Не установлен вклад легочной гипертензии в ограничение жизнедеятельности и снижение качества жизни у

больных со стабильной ХОБЛ. До сих пор не определено, надо ли осуществлять диагностический поиск легочной гипертензии у всех больных ХОБЛ и назначать терапию, направленную на ее компенсацию, или продолжать общепринятую терапию ХОБЛ вплоть до развития легочного сердца [14, 15].

Прогрессирование легочной гипертензии при ХОБЛ идет медленно, и уровень среднего давления в легочной артерии может оставаться стабильным на протяжении 3-10 лет. При нормальном исходном уровне среднее давление в легочной артерии у больных ХОБЛ увеличивается на 0,5 мм рт. ст./год. Однако, примерно у 25-30% больных ХОБЛ, особенно при выраженной гипоксемии, прогрессирование легочной гипертензии идет гораздо быстрее, возрастая с 20 до 42,5 мм рт. ст. [14, 17, 19].

Понимание этиопатогенетических механизмов развития патологии сосудов легких при ХОБЛ остается неполным. Важнейшими функциональными факторами развития легочной гипертензии являются альвеолярная гипоксия и гиперкапния. В ответ на альвеолярную гипоксию развивается, так называемый, альвеолярно-капиллярный рефлекс. Уменьшение парциального давления кислорода в альвеолах вызывает спазм легочных артериол и повышение легочного сосудистого сопротивления. Таким образом, предотвращается поступление ненасыщенной кислородом крови в большой круг кровообращения. В начале болезни легочная вазоконстрикция носит обратимый характер и может регрессировать при коррекции газовых расстройств на фоне лечения. Однако, по мере прогрессирования патологического процесса в легких, альвеолярно-капиллярный рефлекс утрачивает свое положительное значение из-за развития генерализованного спазма легочных артериол, что усугубляет легочную гипертензию, и при стойких нарушениях газового состава крови она трансформируется из лабильной в стабильную [18].

Кроме хронической гипоксии, наряду со структурными изменениями сосудов легких, на повышение легочного давления влияет и целый ряд других факторов: нарушение бронхиальной проходимости, повышение внутриальвеолярного и внутригрудного давления, полицитемия, изменения реологических свойств крови, нарушение метаболизма вазоактивных веществ в легких [9, 12].

Механизмами развития легочной гипертензии являются воспаление и воздействие продуктов курения. Если роль воспаления в развитии легочной гипертензии еще до конца не установлена, то наличие у курильщиков изменений сосудов легких аналогичных таковым при ХОБЛ позволяет предполагать, что курение оказывает прямое повреждающее воздействие на сосуды легкого. Начальное повреждение эндотелия сосудов сигаретным дымом с последующим длительным воздействием гипоксемии индуцирует дальнейшее ремоделирование сосудов легкого [15].

При ХОБЛ наличие легочной гипертензии является неблагоприятным прогностическим признаком и

связано с сокращением сроков выживаемости таких больных: при легочной гипертензии легкой степени уровень выживаемости в течение 5 лет составляет 50%, при более тяжелой степени прогноз ухудшается [19]. Кроме того, наличие легочной гипертензии при ХОБЛ связано также с неудовлетворительной клинической эволюцией заболевания, с более частыми госпитализациями и, соответственно, с увеличением затрат.

Специфических объективных симптомов легочной гипертензии при ХОБЛ нет, поэтому крайне трудно диагностировать ее на ранних стадиях заболевания. Клиническая симптоматика обычно появляется на поздних стадиях болезни уже после развития легочной гипертензии. Наиболее ранним симптомом является появление одышки, которая утяжеляется с развитием гипоксемии. Характерно ортопноэ, возможны боли в грудной клетке, периферические отеки появляются при развитии правожелудочковой недостаточности. Аускультативная картина в легких переменна, включая самые разнообразные феномены - свистящие сухие хрипы, приглушенность дыхания, гипервентиляцию. Аускультация сердца может быть затруднена в связи с наличием большого количества хрипов в легких или эмфиземы.

Важной представляется также проблема выбора наиболее информативной методики, в частности способ определения величины артериального давления в малом круге кровообращения.

Точная величина давления в правых полостях сердца и в легочной артерии может быть получена только при его прямом измерении путем катетеризации легочной артерии с помощью "плавающего" катетера или методом определения давления заклинивания [5]. Однако, катетеризация камер сердца может приводить к осложнениям (нарушения ритма сердца, отек легких, кровоизлияния в перикард), требующим экстренной помощи. Не способствует широкому распространению катетеризации и то обстоятельство, что она не дает возможности динамического наблюдения за больными, а длительное нахождение катетера в легочной артерии значительно повышает риск осложнений.

Применение неинвазивных методов исследования легочной гемодинамики, несомненно, более безопасно, но все же вызывает неоднозначные оценки, некоторые вопросы остаются спорными и нерешенными [7].

Косвенные методы определения давления в легочной артерии и морфофункционального состояния правого желудочка, основанные на использовании электрокардиографии, фонокардиографии, кинетокардиографии, рентгенологических методов, в настоящее время обоснованно признаны малоинформативными и недостаточно точными для диагностики ранних нарушений функции правых отделов сердца и начальных стадий недостаточности кровообращения у больных ХОБЛ.

Рентгенологическое обследование входит в диаг-

ностический минимум при заболеваниях, сопровождающихся легочной гипертензией, особенно в случае ее прекапиллярного генеза. Однако установить степень легочной гипертензии только на основании данных рентгенографии не представляется возможным [7]. Рентгенологические изменения указывают лишь на наличие легочной гипертензии и могут быть полезным скрининг-тестом для отбора больных пульмонологического профиля с повышенным давлением в легочной артерии.

Ядерно-магнитный резонанс - неинвазивный метод, позволяющий определять давление в легочной артерии, а также структуру и функцию правого желудочка. Ядерно-магнитный резонанс - многообещающий диагностический метод, но дорогой и доступный только в специализированных центрах [16, 19].

Спирометрия широко используется для диагностики ХОБЛ и определения степени обструктивных нарушений вентиляции. К сожалению, нет специфических изменений функции внешнего дыхания, говорящих о наличии легочной гипертензии [14, 16].

Нарушения газового состава крови часто наблюдаются у больных легочной гипертензией и легочным сердцем. Часто встречается гипоксемия, однако, ее выраженность зависит от тяжести основного заболевания. Тем не менее, напряжение кислорода в крови может быть нормальным или незначительно сниженным в течение долгого времени и не ухудшаться до самых поздних стадий заболевания. Клинически значимая вазоконстрикция развивается при артериальном напряжении кислорода  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст., что ведет к дальнейшему ухудшению легочной гипертензии [16].

Электрокардиографическое исследование обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Наличие нормальной ЭКГ не исключает наличия легочной гипертензии. Изменения ЭКГ обычно бывают уже при наличии гипертрофии правого желудочка [19].

Важнейшим этапом в развитии неинвазивных методов определения легочной гипертензии, диагностики начальных проявлений легочного сердца стало применение эхокардиографии. Используют ЭхоКГ в М-режиме, двухмерную и доплер-ЭхоКГ - в импульсном и непрерывном волновом режимах. В исследованиях показано, что данные ЭхоКГ методов совпадают с результатами катетеризации и позволяют рано, точно и количественно оценить изменения правых и левых отделов сердца по показателям морфометрии и гемодинамики [7, 8].

Большое практическое значение приобрели и широкое распространение получили методы качественного и количественного определения давления в легочной артерии, основанные на использовании доплер-ЭхоКГ [7]. На сегодняшний день нет достойной альтернативы по доступности и информативности применению ультразвуковых исследований при определении морфофункционального состояния различных отделов сердца. Таким образом, ультразвуковые методы исследования правых отделов сердца - эхокар-

диография и доплер-эхокардиография - в настоящее время являются наиболее оптимальными в диагностике и количественной оценке легочной гипертензии.

Терапевтические подходы к лечению легочной гипертензии при ХОБЛ должны быть направлены, в первую очередь, на лечение основного заболевания. Наиболее важной причиной развития легочной гипертензии при ХОБЛ является гипоксия, поэтому лечение, направленное на коррекцию легочной функции путем улучшения проходимости дыхательных путей, является первостепенным для лечения или предотвращения прогрессирования легочной гипертензии.

Бронхолитическая терапия является важнейшим компонентом лечения ХОБЛ. Это отражено в основных документах по ХОБЛ и подтверждено многочисленными многоцентровыми исследованиями [15]. Несмотря на достаточно большое число исследований эффективности различных групп бронходилататоров при ХОБЛ, практически единичные работы посвящены изучению влияния бронходилататоров на уровень среднего давления в легочной артерии [4, 13].

Эффект от глюкокортикостероидной терапии при ХОБЛ гораздо менее заметен, чем при бронхиальной астме, тем не менее, длительная терапия ингаляционными ГКС рекомендована больным ХОБЛ III стадии с частыми обострениями.

У больных ХОБЛ хроническая гипоксемия играет ключевую роль в развитии легочной гипертензии, поэтому больным назначают оксигенотерапию. Длительная кислородотерапия улучшает гемодинамические результаты и повышает выживаемость больных ХОБЛ с хронической гипоксемией. Однако, несмотря на улучшение гемодинамических показателей, среднее давление в легочной артерии редко возвращается к нормальным величинам [1, 2, 10].

Недавние достижения в понимании роли оксида азота (NO), продуцируемого эндотелием легочных сосудов, дали возможность его применения при лечении легочной гипертензии. При ХОБЛ ингаляции NO в низких концентрациях не оказывают воздействия на газообмен, но снижают среднее давление в легочной артерии. При назначении в высоких концентрациях обычно происходит снижение легочного давления, но при этом нарастает гипоксемия, что является результатом ухудшения вентиляционно-перфузионных соотношений. Обратное развитие гипоксической вазоконстрикции вследствие ингаляции NO также ведет к несоответствию вентиляционно-перфузионных соотношений при наличии тяжелой обструкции дыхательных путей. Интересно, что назначение NO в ингаляциях маленьким болюсом, т.н. "спайком" (spike) за короткий промежуток времени улучшает вентиляционно-перфузионные соотношения. Поскольку данные о терапевтическом применении NO при повышении среднего давления в легких при ХОБЛ неоднозначны, то требуются дальнейшие исследования [1, 3].

Блокаторы кальциевых каналов широко изучались для коррекции легочной гипертензии при ХОБЛ, однако, данные остаются противоречивыми. Несмот-

ря на возможную роль ангиотензин-превращающего фермента в патогенезе легочной гипертензии, результаты лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента имеют разнонаправленный характер [2, 4].

Системные вазодилататоры вызывают незначительное снижение среднего давления в легочной артерии и увеличивают сердечный выброс, в то же время их назначение сопровождается нарушением газообмена. Не накоплено достаточных данных об эффективности длительного лечения данными препаратами. Дериват простагландинов - простаглицлин, эффективный вазодилататор при лечении первичной легочной гипертензии, не показал удовлетворительного результата при лечении легочной гипертензии при ХОБЛ [14, 15].

К препаратам венодилатирующего действия и, одновременно, донаторам NO, относятся нитраты. Как правило, во время однократных проб у больных легочной гипертензией, нитраты снижают давление в легочной артерии, но при этом имеет место опасность усиления артериальной гипоксии за счет увеличения кровотока через гиповентилируемые участки легочной ткани. Рационально применять нитраты у больных хроническим легочным сердцем с гиперкинетическим типом гемодинамики и признаками недостаточности правого желудочка [6]. Наряду с этим, применение нитратов может усугублять имеющую место у больных хроническим легочным сердцем систоло-диастолическую гипотонию, более выраженную при декомпенсации кровообращения. Кроме того, нитраты вызывают венозный застой на периферии, что приводит к усилению отеков нижних конечностей у больных [6].

Диуретики часто назначаются больным ХОБЛ с наличием периферических отеков, т.е. при правожелудочковой недостаточности и развитии легочного сердца. На сегодняшний день до конца неизвестно, предотвращают ли диуретики прогрессирование легочной гипертензии [7, 14, 16].

Антикоагулянты рекомендованы больным с легочной гипертензией в связи с имеющимся риском развития хронической тромбоэмболии сосудов легких. У этих больных микроскопические тромбы играют роль в патогенезе заболевания [10, 16].

У ряда больных III стадией ХОБЛ развивается полицитемия в ответ на хроническую гипоксию. Повторные гемодилюции у больных с легочной гипертензией вследствие ХОБЛ улучшают газообмен, увеличивают переносимость физической нагрузки, возможно, вследствие снижения вязкости крови [10, 16].

Неинвазивная вентиляция под положительным давлением (НПВД) все шире применяется при лечении острой и хронической дыхательной недостаточности при ХОБЛ. Метод позволяет увеличить  $PaO_2$ , снизить  $PaCO_2$ . У больных с дыхательной недостаточностью назначение НПВД снижает среднее давление в легочной артерии, вероятно вследствие воздействия на сердечный выброс.

Вопрос о целесообразности применения сердечных гликозидов в лечении больных хроническим легочным сердцем остается спорным. На фоне приема сердечных гликозидов у больных хроническим легочным сердцем чаще встречаются симптомы дигитальной интоксикации, возникают практически все виды аритмий и нарушений проводимости сердца [10].

Профилактические мероприятия должны быть направлены на соблюдение режима труда и отдыха. Необходим полный отказ от курения (в том числе - и пассивного), по возможности избегание переохлаждения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций, так как у многих больных ведущей причиной в развитии и прогрессировании хронического легочного сердца является инфекционно-воспалительный процесс, что требует назначения антибактериальных средств в период его обострения. Разумное ограничение физической активности показано больным с декомпенсированным хроническим легочным сердцем [6].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в фундаментальных и клинических исследованиях, легочная гипертензия и легочное сердце остаются, по-прежнему, трудной проблемой для лечения. Поскольку легочная гипертензия и легочное сердце как естественные проявления медленного, но неуклонного прогрессирования ХОБЛ не имеют (по крайней мере, на ранних стадиях) патогномоничных симптомов, они часто остаются не диагностированными в течение многих лет. Достигнут определенный прогресс в понимании патогенетических механизмов развития легочной гипертензии при ХОБЛ. Однако до сих пор нет лекарственных препаратов, препятствующих постепенному снижению функции легких у больных ХОБЛ, а, следовательно, и развитию легочной гипертензии. Остаются неясными многие вопросы, касающиеся легочной гипертензии и ХОБЛ. Надо ли корректировать легочную гипертензию при ХОБЛ или достаточно только лечить само заболевание. Все это требует дальнейшего изучения проблемы легочной гипертензии при ХОБЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Острая дыхательная недостаточность у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М, 2003, 52 с.;
2. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Чучалин А.Г. Лечение легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких. - Сердечная недостаточность, 2002. N.3, с.144-148;
3. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Эффективность и безопасность ингаляционного оксида азота при острой легочной гипертензии у больных с обострением ХОБЛ - Пульмонология, 2004, N.2, с.89-96;
4. Бахарева И.В. Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой и ее коррекция бронходилататорами - Автореф. дисс. ... канд. мед. наук -Барнаул, 2002, 19 с.;
5. Волкова Л.И., Штейнгард Ю.Н. Легочная гипертензия при хроническом бронхите (патофизиология, диагностика, лечение и профилактика). - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1992, 198 с.;
6. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О. Хроническое легочное сердце - Российский кардиологический журнал - М, 2003, N.4, с.12-16;
7. Неинвазивная диагностика легочной гипертензии и функция правых отделов сердца у больных хроническими заболеваниями легких: Пособие для врачей / А.Л. Александров, В.Е. Перлей, А.Ю. Гичкин и др. - СПб., 2003, 26 с.;
8. Неклюдова Г.В., Е.Н.Калманова. Роль эхокардиографии в диагности-

ке легочной гипертензии. Болезни сердца и сосудов (актуальные и спорные вопросы). 2006, N.2, с.42-50; 9. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л. и др. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии - Респираторная медицина, 2007, N.1, с.37-40; 10. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце - В кн.: Хронические обструктивные болезни легких под ред. А.Г.Чучалина. - М, 2000, с.192-216; 11. Чучалин А.Г., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. Определение, классификация и диагностика ХОБЛ. - В кн. Хроническая обструктивная болезнь легких, клинические рекомендации под редакцией Чучалина А.Г. - М, 2003, с.7-22; 12. Шапорова Н.Л., Жданов В.Ф. Легочное сердце. - СПб., 2007, 22 с.; 13. Шойхет Я.Н., Лагутин А.А., Беднаржевская Т.В. и соавт. Критерии эффективности воздействия ипратропия бромида на давление в легочной артерии. - Пульмонология, 2002, N. 4, с.54-58; 14. Barbera J., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. - Eur. Respir. J., 2003, N.21, p.892-905; 15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, update 2006 (www.goldcopd.com); 16. Hida W., Tun Y., Kikuchi Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. - Respirology, 2002, N.7, p.3-13; 17. Kessler R., Chaouat A., Avkut A et al. Long term evaluation of resting and exercising pulmonary artery pressures in COPD patients - Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, p.332; 18. Mikhaleva L., Nekludova G., Bykanova A. Pathology of pulmonary arterioles in COPD and idiopathic lung fibrosis (IPF). Do the similarity and difference give the key to pathogenesis. In: Virchows Archiv. Abstracts. The European J.Path. 22 ECP. 2009: S.348,

P.3.217; 19. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. - Heart, 2003, N.89, p.225-230.

#### **SUMMARY**

#### ***Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease***

***A.Abdullayev***

*The article focuses on the contemporary key propositions on chronic obstructive pulmonary disease and sets data of the literature about etiopathogenesis, diagnostics, treatment and prophylaxis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. The article looks upon mechanisms of pulmonary hypertension, indicates prognostic meaning of hypertension for patients with chronic obstructive pulmonary disease, sets literary data on the newest methods of therapy of the given disease.*

*The article pays attention to the importance of contemporary diagnostics and complex treatment of this disease that let decrease clinical manifestations, improve patients' life quality, increase its lifespan.*

Поступила 27.10.2010

## Изменения показателей врожденного иммунитета при смешанных инфекциях в экспериментальных и клинико-лабораторном наблюдениях

А.А.Гулиева

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

Сегодня известно, что многие инфекционные агенты способны оказывать на иммунную систему не только модулирующее воздействие, инициирующее формирование иммунного ответа организма на инфекцию, но и угнетающее и дезорганизующее действие [1]. Вместе с тем, проблема индукции иммунологических нарушений под действием инфекционных агентов все еще нуждается в исследовании, поскольку целый ряд ее аспектов остается либо не изученными вообще, либо требует дополнительного исследования.

Одним из таких аспектов является вопрос о характере изменения функций иммунной системы и, в первую очередь ее антиген-независимого звена, при смешанных инфекциях. Между тем, согласно современным представлениям именно антиген-независимые механизмы, объединяемые под рубрикой "врожденный иммунитет" (ВИМ), составляют основу и "первую" линию защиты организма от инфекционных и онкологических заболеваний [5, 6].

Значение этого вопроса хорошо демонстрируется на примере инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), когда у ВИЧ-инфицированных лиц в сотни и даже тысячи раз возрастает частота развития не только вторичных инфекций, но и возникновения злокачественных опухолей [3]. Очевидно, что могут возникнуть аналогичные ситуации, когда течение одной инфекции может вызвать депрессию ВИМ, в условиях которой течение второй инфекции и, в том числе, оппортунистической, может обрести более агрессивный характер или повыситься риск возникновения онкологических заболеваний.

Изложенные выше факты и соображения побудили нас специально исследовать данный вопрос, используя два подхода - экспериментальный и клинико-лабораторный. Используя оба этих подхода для количественной оценки состояния ВИМ у животных и обследованных лиц, мы использовали комплекс иммунологических методов оценки ВИМ, рекомендованный для применения в профилактических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях [10].

Этот комплекс включал 4 метода: 1) определение процентного содержания в крови активных в функциональном отношении нейтрофилов; последние иден-

тифицировали с помощью НСТ-теста и обозначали как "НСТ-позитивные нейтрофилы" (НСТ+); 2) определение процентного содержания в крови естественных киллерных клеток (ЕКК), которые идентифицировали в мазках крови как "большие гранулодержащие" лимфоциты; 3) определение цитотоксической активности (ЦА) ЕКК в отношении аллогенных клеток, которую выражали в форме индекса ЦА (ИЦА) и 4) определение концентрации в сыворотке крови альфа-интерферона (ИФН) с помощью твердофазного иммуноферментного метода, воспроизводимого на основе соответствующих коммерческих наборов реагентов для такого исследования.

В условиях эксперимента на мышах было изучено влияние на показатели ВИМ вирусно-бактериальной инфекции [9]. Первоначально мышей инфицировали вирусом Тахиня (одним из арбовирусов, относящихся к группе клещевого энцефалита), а спустя 8 часов каждой из инфицированных вирусом мышей ввели суспензию низкопатогенного золотистого стафилококка в количестве 50 тыс бактериальных клеток.

Образцы крови и полученные из нее сыворотки, а также суспензию спленоцитов этих мышей на 3-и и 7-е сутки наблюдения за мышами исследовали с помощью указанных выше иммунологических методов.

На 3-и сутки опыта определенные нами показатели ВИМ у мышей со смешанной инфекцией практически не отличались от аналогичных показателей у интактных мышей. Однако на 7-е сутки наблюдения у мышей со смешанной инфекцией было отмечено снижение этих показателей, по сравнению с мышами из контрольной группы. В частности, у них было отмечено умеренное снижение процентного содержания в крови НСТ-позитивных нейтрофилов и ЕКК и более выраженное снижение ИЦА ЕКК и концентрации ИФН в сыворотке крови ( $p < 0,05$ ). В то же время моноинфекции у мышей, инфицированных как вирусом Тахиня, так и стафилококком, не обусловили столь выраженной депрессии ВИМ.

Эти результаты мы расценили как свидетельство того, что снижение величин показателей ВИМ было обусловлено депрессией ВИМ, сформировавшейся под действием субклинической смешанной (вирусно-

**Таблица. Основные тенденции изменения показателей ВИМ у лиц со смешанными инфекциями относительно аналогичных показателей ВИМ у здоровых лиц из контрольной группы**

Смешанные инфекции, вызванные:	Число обследованных	НСТ+Н (%)	ЕКК (%)	ИЦА ЕКК (%)	ИФН (пг/мл)
МБТ+ВГВ (ВГС)	30	-	↓	↓↓	↓↓
ВГВ+ВГС	20	-	↓↓	↓↓↓	↓↓
ВИЧ+ВГВ (ВГС)	40	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓

СОКРАЩЕНИЯ: МБТ - микобактерии туберкулеза; ВГВ - вирус гепатита В; ВГС - вирус гепатита С; ВИЧ - вирус иммунодефицита человека.  
 УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ: ↓ - понижение, устойчивое при  $p < 0,1$ ; ↓↓ - понижение, устойчивое при  $p < 0,05$ ; ↓↓↓ - понижение, устойчивое при  $p < 0,01$ ; - без статистически устойчивого отличия от здоровых лиц

бактериальной) инфекции. Однако для того, чтобы вынести окончательное суждение о способности смешанной инфекции оказывать депрессивное воздействие на ВИМ, мы провели еще одно экспериментальное наблюдение, в котором с помощью "инфекционно-инокуляционного теста" (ИИТ) мы исследовали характер влияния этой инфекции на интегративные показатели ВИМ, определяемых *in vivo*.

ИИТ был воспроизведен по ранее описанной методике на основе модельной инфекции, вызванной упомянутым выше штаммом низкопатогенного стафилококка [9]. Судя по результатам, полученным в этом наблюдении, развитие смешанной инфекции у мышей также сопровождалось умеренным угнетением ВИМ, проявившемся в форме снижения величины IgLD<sub>50%</sub> стафилококка и двукратном повышении общего процента гибели мышей, инфицированных вирусом Тахиня, по сравнению с мышами, не инфицированными этим вирусом.

Оценивая приведенные выше результаты в комплексе, мы пришли к выводу о том, что развитие бессимптомной инфекции, вызванной у мышей вирусом и стафилококком сопровождалось умеренным угнетением ВИМ, выявляемым не только *in vitro*, но и *in vivo*.

Клинико-лабораторный подход к изучению способности смешанных инфекций влиять на показатели ВИМ был реализован в процессе иммунологического исследования крови 3 групп лиц со смешанными инфекциями.

1-я группа была сформирована из лиц с клинически манифестной инфекцией, вызванной микобактериями туберкулеза (МБТ); эти лица, по существу, являвшиеся больными туберкулезом легких, имели в крови специфический маркер субклинической инфекции, вызванной одним из гепатотропных вирусов - вирусом гепатита В (ВГВ) или вирусом гепатита С (ВГС).

2-я группа включала лиц, у которых одновременно были выявлены маркеры репликативных инфекций, вызванных ВГВ и ВГС.

3-я группа состояла из ВИЧ-инфицированных лиц, у которых выявились специфические маркеры

репликативных инфекций, вызванных ВГВ или ВГС.

Определенные у этих лиц средние величины показателей ВИМ у лиц с перечисленными смешанными инфекциями сравнили с аналогичными показателями ВИМ, которые ранее были определены нами у лиц с соответствующими "моноинфекциями", без вторичных инфекций.

Так, показатели ВИМ у лиц из 1-й группы сравнили с показателями ВИМ у больных туберкулезом легких, не имевших маркеров гепатотропных вирусных инфекций [8]. Показатели ВИМ у лиц из 2-й группы сравнили с таковыми, определенными у лиц с субклиническими моноинфекциями, вызванными ВГВ и ВГС [4]. Показатели ВИМ у лиц из 3-й группы сравнили с показателями ВИМ, определенными у ВИЧ-инфицированных лиц, у которых отсутствовали маркеры инфицирования ВГВ и ВГС [2].

В то же время, главными критериями оценки характера и степени изменения показателей ВИМ у лиц со смешанными инфекциями служили результаты сравнения показателей ВИМ у лиц со смешанными инфекциями с аналогичными показателями ВИМ, ранее определенными нами у представительной группы здоровых взрослых жителей г.Баку [7]. Результаты такого сравнения представлены в сводной таблице, в которой направленность и степень изменения показателей, отражена в форме стрелок.

Сравнение показателей ВИМ у больных только с клинически манифестной инфекцией, вызванной МБТ и у больных со смешанной микобактериально-вирусной инфекцией показало, что у последних оказались более выраженными только снижение ИЦА ЕКК и концентрации ИФН в крови. Это указывало на то, что гепатотропные вирусные инфекции не оказывали ощутимого депрессивного влияния на нейтрофильное звено ВИМ, но усугубляли депрессию звена ВИМ, связанного с функционированием ЕКК и продукцией ИФН. Это дало основание полагать, что указанная смешанная инфекция сопровождалась более выраженным угнетением указанных факторов ВИМ, по сравнению с моноинфекцией, вызванной МБТ.

У лиц со смешанной инфекцией, связанной с ВГВ и ВГС большая выраженность депрессии ВИМ, по

сравнению с лицами с субклиническими моноинфекциями, была обусловлена более выраженным снижением процентного содержания в крови ЕКК и, особенно, величины ИЦА ЕКК и концентрации ИФН в крови. Это позволило полагать, что при смешанной инфекции, вызванной ВГВ и ВГС, признаки депрессии ВИМ были выражены сильнее, нежели у лиц с соответствующими вирусными моноинфекциями.

И, наконец, у ВИЧ-инфицированных лиц, имевших маркеры инфицирования ВГВ или ВГС, по сравнению с ВИЧ-инфицированными лицами, не имевшими маркеры инфицирования указанными вирусами, выявилось умеренное снижение процентного содержания в крови НСТ-позитивных нейтрофилов и отчетливое снижение числа ЕКК и концентрации ИФН в крови, а также выраженное понижение величины ИЦА ЕКК.

Такая картина изменения показателей ВИМ позволяла полагать, что лица с протекающими субклинически смешанными инфекциями, вызванными ВИЧ и ВГВ или ВГС, имели более выраженные признаки депрессии ВИМ, нежели лица с соответствующими "моноинфекциями". Иначе говоря, степень иммунокомпрометации лиц со смешанной инфекцией, вызванной тремя упомянутыми вирусами, оказалась выше, чем у лиц с соответствующими моноинфекциями.

Иными словами, приведенные выше данные могут стать основой для утверждения о том, что даже субклинически протекающие и, особенно, вирусные инфекции в принципе способны становиться причиной депрессии ВИМ, а в случаях сочетания такой инфекции с другой инфекцией, даже не оказывающей прямого депрессивного влияния на ВИМ, суммарное угнетающее воздействие на ВИМ может быть более выраженным.

И, хотя эти заключения пока носят предварительный характер и нуждаются в более весомых подтверждениях, они позволяют полагать, что степень иммунокомпрометации лиц со смешанной инфекцией, вызванной тремя упомянутыми вирусами, по всей вероятности, выше, чем у лиц с соответствующими моноинфекциями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Митин Ю.А. Болезни иммунной системы. Элиста: АПП Джангар, 2005;
2. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Гулиева А.А. Показатели иммунологически обусловленной резистентности у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией, инфицированных и не инфицированных вирусами гепатитов В и С. - Биомедицина, 2009, N.4, с.32-34;
3. Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Гулиева А.А., Мамедов М.К. Показатели иммунологически обусловленной резистентности у лиц с субклинической инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека. - Экоэнергетика, 2008, N.2, с.39-41;
4. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Курбанова С.А., Гулиева А.А. Изменения показателей неспецифической иммунологической резистентности при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С и их значение. - Мир вирусных гепатитов (Москва), 2008, N.6, с.13-15;
5. Гулиева А.А., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Изменения показателей врожденного иммунитета при клинически манифестных и субклинических инфекциях. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.6, с.65-68;
6. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Неспецифическая иммунологически обусловленная резистентность или врожденный иммунитет? - Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.3, с.8-18;
7. Кадырова А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Гулиева А.А. Показатели врожденного иммунитета у здоровых взрослых жителей г.Баку. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.4, с.3-6;
8. Мамедбеков Э.Н., Рзаева Н.Р., Мамедов М.К. и др. Показатели, отражающие состояние иммунологически обусловленной резистентности у больных туберкулезом легких, инфицированных вирусами гепатитов В и С. - Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.2, с.103-104;
9. Мамедов М.К., Гулиева А.А., Ожерелков С.В. Изменение показателей врожденного иммунитета мышей на фоне развития персистентной субклинической вирусной инфекции. - Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.2, с.71-74;
10. Мамедов М.К., Гиясбеги 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, 17 с.

## SUMMARY

### **Changes of innate immunity parameters at mixt infections in experimental and clinical laboratory observations**

**A. Guliyeva**

*The author determined parameters of innate immunity (IIM) at mice infected with Staphylococcus aureus and Taginya virus and at 3 groups persons with mixt infections caused with: a) mycobacteria tuberculosis and hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV); b) HBV and HCV and c) human immunodeficiency virus and HBV or HCV. It was demonstrated that in all cases mixt-infections were accompanied with more expressed signs of depression of IIM in comparing with appropriate mono-infections.*

Поступила 17.11.2010

## Эпидемиология респираторных аллергозов у детей Северного региона Казахстана

Л.Т.Сапарова, Р.И.Розенсон

АО "Медицинский университет Астана", г.Астана

Опубликованные в последнее время результаты, обобщающие данные о распространенности симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита среди детей в 56 и взрослых в 22 странах подтвердили два широко обсуждающихся обстоятельства. Во-первых, была подтверждена высокая распространенность респираторных аллергозов как среди детей, так и у взрослых, а во-вторых, показана вариабельность частоты симптомов заболевания не только в различных странах, но и среди отдельных их регионов, что связано с внешнесредовыми, социально-экономическими и этническими различиями [1, 2, 3, 4, 5].

С целью изучения влияния факторов окружающей среды на частоту респираторных аллергозов нами был проведен сравнительный анализ полученных данных среди детей, проживающих в городе с высоким уровнем техногенного загрязнения воздушной среды и в сельской местности, где источники промышленного загрязнения воздушной среды отсутствуют [12, 13].

Большое значение для аллергизации населения имеет экологическая ситуация, которая определяет более высокую заболеваемость аллергическими болезнями, и в частности поллинозами в высокоразвитых индустриальных странах. Происшедший экологический дисбаланс оказывает негативное воздействие как на реактивность организма в целом, так и на изменение аллергенности пыльцы растений [6, 7, 8, 14].

Регион Северного Казахстана, характеризуется неоднородностью климатических условий, обусловленной большой протяженностью, неоднородным строением поверхности, специфическими ландшафтами [9, 11].

Расположенный почти в центре Евразийского материка, он удален от районов активной циклонической деятельности, подвержен влиянию пустынь Центрального Казахстана и Средней Азии, что уменьшает облачность и количество осадков. Годовое количество осадков в северных районах составляет 200-300 мм, в южных районах 140-180мм. В течении года осадки распределены неравномерно. На холодную часть года (ноябрь-март) приходится только 25-30% годовой суммы осадков. Максимум осадков приходится на июль месяц, минимум на февраль и март. Из-за высоких температур при низкой относительной влажности и сильных ветрах летние осадки быстро испаряются [10]. Среднегодовая температура воздуха составляет от 0,4°C на севере, до 4,3°C на юге. Самым жарким месяцем является июль, средняя температура которого равна 19-24°C, а максимальная низкая -40-42°C.

Январь наиболее холодный месяц со средней температурой от -16 до -19°C. Суточные амплитуды колебания температуры летом от +14 до +15°C. Преобладающее направление ветров в зимний период юго-западное и западное, в летний период - северное. Средняя скорость ветра 4,5-5,5 м/сек. Наибольшая высота снежного покрова перед началом весеннего снеготаяния на открытых участках варьирует от 20 см на юге до 35см на севере. Относительная влажность воздуха бывает наименьшей в летние месяцы (40-45%), наибольшей в зимний период. Снежный покров сохраняется до апреля. Переход от зимы к весне короткий и резкий. Таяние снега происходит быстро, оттаивающая почва не успевает впитывать в себя воду, которая частично расходуется на сток.

В г. Астана на данный момент функционирует 4 стационарных поста по контролю загрязнения воздуха, один из которых находится в зоне частного сектора по ул. Джамбула (ПНЗ № 1) - расположенном на территории метеостанции, второй на пересечении ул. Ауэзова и ул. Сейфуллина (ПНЗ № 2), третий на пересечении ул.Гоголя и ул.Самаркандская (пост №3) и четвертый пост расположен на пересечении улиц Валиханова и пр.Богенбая (пост №4).

Основными загрязнителями воздушного бассейна города являются три вида источников выбросов это стационарные источники (ТЭЦы, котельные), автотранспорт и неорганизованные источники выбросов (стройплощадки, промплощадки, цементные точки т.д.).

На территории Акмолинской области радиоактивные отходы образуются только на одном предприятии - ТОО "Степногорский горно - химический комбинат". Радиоактивные отходы образуются в результате добычи руд и загрязненного оборудования. Градообразующим предприятием г. Степногорска является "Степногорский горно-химический комбинат" (СГХК) - крупнейшее предприятие ядерно-топливного комплекса в Республике Казахстан. Степень загрязненности атмосферного воздуха г. Степногорска обусловлена работой горно-химического комбината, где происходит переработка и обогащение урансодержащей руды [3].

В целях более углубленного регионального сравнения мы проводили эпидемиологические исследования, как и в экологически благоприятном районе Акмолинской области - г. Щучинск и условно неблагоприятном г. Степногорске.

Экологическая ситуация в Северо-Казахстанской

**Таблица. Распространенность симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных (г. Степногорск) и относительно благополучных (г. Щучинск) районах Акмолинской области (%)**

Признаки	г.Степногорск n=1377	г.Щучинск, n=1017	p
1. Свистящее дыхание за последние 12 месяцев	4,6±0,4	2,3±0,4	<0,01
2. Частота приступов свистящего дыхания:			
1-3	3,5±0,3	1,8±0,4	<0,01
4-12	0,8±0,2	0,5±0,2	
>12	0,3±0,1	-	
3. Нарушение сна из-за свистящего дыхания:			
- менее чем одну ночь за неделю	1,2±0,2	0,4±0,2	<0,01
- одну и более ночей за неделю	0,6±0,1	0,4±0,2	
4. Клинически диагностированная бронхиальная астма	0,5±0,1	0,4±0,2	
5. Чихание, насморк или заложенный нос за последние 12 мес.	3,3±0,3	3,3±0,5	
6. Клинически диагностированный аллергический ринит	1,3±0,2	0,6±0,2	<0,05

области остается стабильной, случаев высокого и экстремально - высокого загрязнения атмосферного воздуха, водных ресурсов не наблюдалось, что подтверждается данными ДГП "Северо-Казахстанским ЦГП РГП"

Наблюдение за загрязнением атмосферного воздуха производится в г. Петропавловске, для чего имеется 2-а стационарных поста, на которых производится отбор проб. По данным РГП "Казгидромет" средний показатель уровня загрязнения атмосферного воздуха ИЗА5 находится на уровне 4,0-4,6 и в течении последних нескольких лет не претерпевает существенных изменений.

Общая структура выбросов загрязняющих веществ по области имеет тенденцию увеличения в сторону газообразных, что является следствием повышения КПД очистки отходящих газов от взвешенных веществ на котлоагрегатах АО "СевКазЭнерго" - основного источника эмиссии ЗВ в атмосферный воздух. Структура выбросов ЗВ в атмосферный воздух в 2008 году составляет 54% - твердые загрязняющие вещества и газообразные - 46%.

Более половины валового выброса загрязняющих веществ, порядка 55%, приходится на АО "СевКазЭнерго" (ПТЭЦ-2).

Общее ожидаемое количество выбросов загрязняющих веществ АО "СевКазЭнерго" за 2009 год по сравнению с количеством за 2008 год увеличилось на 2523,873 тонн.

Нами было проведено сравнение распространенности симптомов бронхиальной астмы среди детей, проживающих в г. Степногорске, как относительно экологически неблагоприятной зоне - группа экологического неблагополучия (ГЭН) и г.Щучинске - относительно благополучной зоне, не имеющей существенных отличий по этническому и генетическому составу населения.

Нами было проведено сравнение распространенности симптомов бронхиальной астмы среди детей, проживающих в г. Степногорске, как относительно экологически неблагоприятной зоне - группа экологического неблагополучия (ГЭН) и г.Щучинске - относительно благополучной зоне, не имеющей существенных отличий по этническому и генетическому составу населения. (таблица).

Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей, проживающих в г.Степногорске и Щучинске Акмолинской области, имели существенные отличия с превышением ее частоты в г. Степногорске в среднем 2,4 раза у детей всех возрастных групп.

Частота основных симптомов БА и аллергического ринита в регионах обследования Акмолинской области (экологически неблагоприятных и относительно экологически благополучных) имели достоверные различия. Так, частота кардинального анамнестического признака БА - свистящего дыхания - различалась в 2 раза (p<0,01) в пользу ГЭН, частота приступов удушья - также в 2 раза (p<0,01).

В нашем исследовании по всем без исключения исследованным основным поллютантам отмечалось наличие достоверных положительных корреляционных связей с признаками БА и аллергического ринита и частотой диагностированных случаев.

В этой связи можно указать, что в исследованных объектах наши данные подтверждают наличие прямого неблагоприятного влияния атмосферных поллютантов на частоту и тяжесть течения респираторных аллергозов у детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акатова А.А. Распространенность и особенности течения аллергических заболеваний у детей в условиях экологического состояния города Перми: Автореф. дисс. ...канд.мед.наук/Акатова А.А. - Москва, 1996. - С.27; 2. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Поллиноз - пыль-

цевая аллергия - Аллергология, 1998, N.2, с.34-40; 3. Аталыкова Г.Т. Показатели здоровья детей при сочетанном воздействии солей тяжелых металлов и радионуклидов в окружающей среде. Автореф. ...д-ра мед.наук: Алматы, 2009, 33 с.; 4. Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей в районах с промышленным загрязнением - Педиатрия, 1995, N.4., с.59-26; 5. Бульхова Е.К., Агафонова И.А., Мигналев В.А. Особенности течения поллинозов в интенсивной промышленной зоне с экологически неблагоприятной обстановкой - Тер. Архив, 1994, v.66, N.1, с.70-72; 6. Гервазиева В.Б., Петрова Т.И. Экология и аллергические заболевания у детей - Аллергология и иммунология, 2000, т.1, N.1, с.101-108; 7. Испаева Ж.Б. Клинико-иммунологические особенности поллинозов у детей и факторы, влияющие на их возникновение - Здравоохранение Казахстана. 1991, N.7, с.11-13; 8. Колхир П.В. Доказательная аллергология-иммунология. - М.: Практическая медицина. 2010, 528 с.; 9. Куприянов С.Н. География поллиноза и его главных этиологических факторов. - В кн.: Медико-географические проблемы аридной зоны. - Л., 1982. с.16-25; 10. Маланичева Т.Г., Давыдов С.В. Применение скрининг - метода для эпидемиологического изучения респираторных аллергозов у детей старшего возраста. - В кн.: Актуальные проблемы педиатрии: Сбор. науч.трудов. Казань, 1996, с.44-45; 11. Остроумов А.И. Машуков И.И. Применение скрининговых аллергологических обследований для изучения распространенности, раннего выявления

поллиноза и латентной пищевой аллергии у детей - Педиатрия, 1988, N.10, с.82-85; 12. Сандлер Б.Б., Малкина С.С. К вопросу о поллинозах у детей в Кузбассе - Педиатрия, 1981, N.4, с.56-57; 13. Троицкий В.Л., Туманян М.А. Влияние ионизирующих излучений на иммунитет. - М., 1958, с.34-37; 14. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis - J Allergy Clin Immunol., 2001 Jul, 108 (1 Suppl), S2-8; 15. Takadi M. Environmental and immunological survey of sensitization with Japanese cedar pollen in children. Part 2. The clinical significance of Japanese cedar pollen specific IgE antibody and IgG4 antibody - Arerugy, 1992, 41 (II): 1540-6.

#### SUMMARY

**Epidemiology of children respiratory allergosis in Northern regions of Kazakhstan**  
**L.Saparova, R.Rozenon**

*Our data confirm the direct adverse effect of atmospheric pollutants to rate and severity of children respiratory allergosis.*

Поступила 11.08.2010

## Гепаринотерапия при хирургических патологиях с развившимся тромбогеморрагическим синдромом

**Ф.Д. Гасанов**

Научный центр хирургии им. М.А.Топчубашева, Баку

Одним из частых причин развития органной дисфункции, приводящее в дальнейшем к синдрому полиорганной недостаточности (ПН) является тромбогеморрагический синдром (ТГС), в патогенезе которого изменения в системе гемостаза занимает ведущее место. ТГС - сложный патологический процесс, характеризующийся сосуществованием двух кажущихся противоположных, а в действительности патогенетический тесно взаимосвязанных явлений - множественного микротромбирования сосудов и распространенной кровоточивости. Многими авторами [1, 5, 7] это состояние называется - диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС). Имеются и другие определения, например, рассеянное внутрисосудистое свертывание [4, 9], коагулопатия потребления [10] и т.д. Мачабели М.С. [8], Рябов Г.А. [10], Селье Н. [12], Кузник Б.И. [6] и др. так же этот синдром называют ТГС. Мы считаем, что, если взять в основу суть и патогенез развития этого синдрома, то название ТГС является более подходящим и определяющим понятием, особенно, в тех случаях, когда причиной тому являются тяжелые хирургические заболевания. Так как при развитии этого синдрома множественные микротромбирования сосудов сочетается с различной кровоточивостью, то есть клиницист встречается с патологическим состоянием, объединяющее микротромбозов с геморрагиями. Однако независимо от названия, суть не

изменяется, и всеми авторами подразумевается один и тот же патологический процесс. Необходимо отметить, что как в определении принципов профилактики, так и в комплексе лечения ТГС у хирургических больных, тактика гепаринотерапии по сей день остается дискуссионным и до конца не изученным. В этой проблеме достаточно неясных моментов и вопросов. Так, например; всегда ли гепаринотерапия должна быть включена в комплекс профилактики и лечения ТГС у хирургических больных? В каких дозировках и сколько времени надо проводить гепаринотерапию? Какие препараты гепарина являются более эффективными и приемлемыми? На эти и много других вопросов, на сегодняшний день, нет четких и ясных ответов. С надеждой на внесение, в определенной степени, ясности по этим вопросам и была запланирована эта работа.

Цель исследования - изучить особенностей и принципов проведения гепаринотерапии у хирургических больных с развившимся ТГС.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Научному анализу подвергались результаты клиничко-лабораторных данных 286 хирургических больных, получавших оперативное лечение в НЦХ им. М.Топчубашева. Из них у 174-ех больных причиной развития ТГС явился перитонит различной этиологии, а у 112-и - массивная кровопотеря, шок и микроциркуляторные нарушения. Среди них было 84 женщины (29,4%) и 202 мужчин (70,6%) в возрасте от 22-х до 65 лет.

Все больные были госпитализированы в отделение Реанимации и интенсивной терапии для предварительной кратковременной (до 4-х часов) предоперационной подготовки и всестороннего обследования. Выполнялась катетеризация одной из центральных вен и все пациенты подверглись общеклиническим исследованиям, включавшие общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови по стандартным методикам; газовый состав артериальной и венозной крови, кислотно-основное состояние крови, уровень плазменных электролитов  $K^+$ ,  $Na^+$ ; рентгенисследование органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ в стандартных и грудных отведениях.

Для оценки состояния гемостаза и фибринолитических систем и лабораторной диагностики ТГС были изучены следующие показатели: 1) состояние сосудистотромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, экспресс-метод визуальной оценки агрегации тромбоцитов по Шитиковой А.С., определение резистентности - ломкости капилляров по манжеточной пробе - вариант по Borchgreving С.); 2) состояние коагуляционного гемостаза - общие коагуляционные тесты (время свертывания крови - ВСК по классическому методу Ли и Уайта; активированное парциальное тромбопластиновое время - АПТВ по Саен J. и соавт.; протромбиновое время - ПТВ по Qwick A.; протромбиновый индекс - ПТИ); 3) тесты характеризующие последнюю стадию свертывания (тромбиновое время свертывания по Biggs R., Macfarlane R.; концентрация фибриногена в плазме по Р.А.Рутберг); 4) уровень физиологических антикоагулянтов (активность антитромбина III - АТ III по Abildgaard U. и соавт. в модификации К.М.Бишевского); 5) методы, выявляющие маркеры внутрисосудистого свертывания крови и фибринолиза (паракоагуляционные тесты: этаноловый тест по Godal H. и соавт. в модификации В.Г.Лычева; протаминсульфатный тест по Латалло и соавт.; определение растворимых фибрин мономерных комплексов - РФМК и ранних продуктов деградации фибрина/фибриногена- ПДФ в сыворотке по тесту склеивания стафилакокков).

Изменения гемодинамики (систолическое, среднее и диастолическое артериальное давление - АДс, АДср, АДд, частота сердечных сокращений-ЧСС) определяли неинвазивным методом, мониторами - CRITKON, BIOCHEM, DATAKOPPE, центральное венозное давление (ЦВД) измеряли инвазивно-аппаратом Вальдмана.

Начиная с момента поступления в клинику до стабилизации состояния, больные находились на постоянном мониторинге наблюдении. Проводили сравнительный анализ данных, полученных на следующих этапах: при поступлении - I этап; 1-ые сутки после операции - II этап; 3-е сутки - III этап; 5-ые сутки - IV этап и 7-10-ые сутки - V этап. Контрольную группу составили 30 практически здоровые доноры.

В зависимости от стадии ТГС больные были подразделены на 2 группы. В I группу мы включали больных с ТГС в I стадии: с показателями активации системы гемостаза (укорочение ВСК, гиперфибриногенемия, угнетение фибринолиза, снижение АПТВ, повышение ПТИ и др.) и/или с нормальными лабораторными критериями, но с явлениями клинико-ситуационной ТГС как при гипер-, так и при нормокоагуляции. Во II группу были включены больные во II стадии ТГС, с лабораторными критериями гипокоагуляции, так называемом состоянии коагулопатии потребления. Вместе с этим в зависимости от характера проводимой гепаринотерапии I группу подразделяли на 2 подгруппы: больные получающие НМГ и НФГ.

Полученные в ходе исследований цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Сравнительный анализ цифровых данных между группами проводили при помощи (t) критерия Стьюдента. Вычисления проводились с помощью электронной таблицы "Microsoft Excel" на персональном компьютере h/p [2].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Следует отметить, что при выборе тактики проведения гепаринотерапии мы основывались на клиническое течение заболевания, состояния больных и лабораторных данных коагулограммы, полученных на соответствующих этапах исследования. По совокупностям этих трех показателей определяется стадия развития ТГС, которое и, на наш взгляд, является существенным для принятия конкретного решения при определении тактики проведения гепаринотерапии. Что же касается определения стадии развития ТГС, то в этом вопросе имеется достаточное разнообразие мнений и исходящие отсюда подход к тактике проведения гепаринотерапии [3, 6, 7].

Нами предложена классификация, определяющая 3 стадии ТГС: I - эта стадия гипер- или нормокоагуляции; II - эта стадия гипокоагуляции и III- эта стадия конечная или завершения, то есть с обратным развитием процесса и выздоровлением, или с летальным исходом. Исходя из того, что при наличии клинических проявлений и анамнестических данных, то есть при клинико-ситуационной диагностики ТГС, полученные нормальные лабораторные показатели гемостаза не дает нам основания отрицать развитие ТГС, мы сочли правомочным называть I стадию - стадией гипер-, нормокоагуляции. Таким образом, мы приняли решение о включении гепаринотерапию в комплекс лечения ТГС только при его I стадии, то есть сразу после установки диагноза ТГС на основании клинико-ситуационных данных, как при гипер-, так и при нормокоагуляции. Так, из 286-и больных гепаринотерапию получали 249 (87,1%), а 37-и пациентам (12,9%), у которых была определена II стадия ТГС, гепаринотерапия не проводилась. Среди 249-и больных, которым в комплекс лечения была включена гепаринотерапия, 193 пациента (77,5%) получали препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ), а 56 (22,5%) - нефракционированный гепарин (НФГ). В таблице 1 дано распределение больных по характеру хирургической патологии и относительно гепаринотерапии.

НФГ использовали 21 больным с массивной кровопотерей, микроциркуляторными нарушениями и развитием состояния шока после ранений крупнокалиберных сосудов и 35 пациентам с перитонитом. У этих 35-и больных причиной развития перитонита были: язвы желудка и 12 п.к., осложнившиеся перфорацией (8); острый холицистопанкреатит (5); флегмонозный-гангренозный аппендицит (3); кишечная непроходимость (3); ранения органов брюшной полости (4) и гинекологические патологии (12).

Гепарин вводили в подкожную жировую клетчатку по 1 мл - 5000 ЕД через каждый 8 часов в течение 3-4 дней, затем переходили в двукратные за сутки инъ-

**Таблица 1. Распределение больных по характеру хирургической патологии и относительно гепаринотерапии**

Характер патологии		Количество больных			Всего
		НМГ	НФГ	Гепаринотерапия не проводилась	
П Е Р И Т О Н И Т	Язвы желудка и 12 п.к., осложнившиеся перфорацией	48	8	-	56
	Недостаточность культи 12п.к. или гастроэнтероанастомоза после резекции желудка	19	-	5	24
	Острый холицистопанкреатит	10	5	-	15
	Флегмонозный-гангренозный аппендицит, кишечная непроходимость, ранения органов брюшной полости	36	10	-	46
всего 174 больных	Гинекологические патологии	21	12	-	33
Язвы желудка и 12 п.к., осложнившиеся повторными кровотечениями		36	-	32	68
Массивная кровопотеря, шок и микроциркуляторные нарушения в последствии ранений крупнокалиберных сосудов		23	21	-	44

екции по 5000 ЕД в течение 5-6 дней с дальнейшим ее прекращением. После прекращения инъекции НФГ больные в течении 4-5 дней продолжали получать антиагрегантов и препаратов улучшающие реологию крови.

Из 56-и больных, получавших НФГ, у 21-го (37,5%) наблюдались различные осложнения геморрагического характера, что и оказалось причиной невозможности продолжения гепаринотерапии с НФГ по указанной схеме, и было принято решение остановить гепаринотерапию у этих больных. А у 193-ех больных, которые получали гепаринотерапию с препаратами НМГ, геморрагические осложнения были обнаружены всего у 14-и (7,3%) пациентов ( $p < 0,001$ ). В обеих группах при возникновении у больных геморрагических осложнений было прекращено проведение гепаринотерапии и суточная доза СЗП было увеличено до 12-18 мл/кг. В некоторых случаях объем трансфузий СЗП составлял 20 мл/кг.

У 37-и больных по совокупности анамнестических и клинико-лабораторных данных был выявлен ТГС во второй стадии, что и, на наш взгляд, явилось основанием для отказа от гепаринотерапии. Это были больные с язвой желудка и 12 п.к., осложнившиеся повторными кровотечениями (32 пациента) и больные с недостаточностью культи 12 п.к. (2 пациента) и гастроэнтероанастомоза (3 пациента) после резекции желудка. Все эти больные были оперированы не раньше чем через 24 часа после поступления в клинику, из-за их, на первое время, упорного отказа от оперативного вмешательства, несмотря на неоднократные разъяснительные беседы о возможных последствиях откладывания операции. В дальнейшем убедившись в неэффективности консервативной терапии, и в связи с про-

должающимся ухудшением состояния эти пациенты соглашались на оперативное лечение, прогноз которого оказывалось сомнительным.

НМГ больным вводили спустя 4-6 часов после оперативного вмешательства и тщательного хирургического гемостаза. Фраксипарин или клексан вводили в подкожную жировую клетчатку переднебоковой стенки живота поочередно справа и слева, один раз в сутки, в течение 7-10 дней, в дозах - МЕ с учетом массы тела больного. Следует отметить, что 1,0 мл фраксипарина эквивалентно 9500 МЕ Европейской Фармакопеи, соответственно 0,3 мл - 2850 МЕ. Клексан 1 мл составляет 100 мг препарата.

В таблице 2 даны дозы НМГ в мл, вводимые подкожно соответственно веса больного.

Следует отметить, что ряд авторов предлагают проводить гепаринотерапию при всех стадиях ДВС [3, 11], другие считают целесообразным включения гепарина в комплекс лечения ДВС при его I и II стадиях [3]. При этом предлагается применение только НФГ [3, 6] и по определению дозировок гепарина также имеются существенные разногласия [3, 6, 7, 11].

**Таблица 2. Расчетная доза используемых препаратов НМГ при ТГС**

Вес больного (кг)	Доза НМГ (мл)	
	Клексан	Фраксипарин
<50	0.2	0.3
50-70	0.4	0.3
71-90	0.4	0,6
>90	0.6	0,8

Мы же при развитии ТГС у хирургических больных предлагаем использовать препаратов гепарина в комбинации, то есть - комбинированный способ гепаринотерапии, суть которого заключается в следующем. Применять подкожные инъекции только препаратов НМГ и только при I стадии ТГС, по указанным выше правилам и в соответствующих на массы тела больного дозах. Вместе с этим в каждый 100мл внутривенно переливаемой СЗП добавляли НФГ из расчета 0,25-0,5 Ед/мл. Эта составляет 25-50 Ед НФГ на каждый 100 мл СЗП. С этой целью В.Г.Лычев [7] предлагает дозу НФГ 0,1-0,25 ЕД/мл. Добавление в СЗП такой мизерной дозы НФГ способствует трансформацию содержащегося в ней АТ III в антикоагулянт немедленного действия. В своих исследованиях Rosenberg R. 1989 г. [7] установил, что при взаимодействии гепарина с АТ III инактивирующее действие последнего в отношении тромбина, а также факторов Ха и IXа ускоряется примерно в 1000 раз. Но если до этого тромбин сможет взаимодействовать с гепарином, не соединенным с АТ III, то степень ингибирующего действия составит всего 4-15 кратное ускорение.

**ВЫВОДЫ**

1. Определение стадию развития ТГС у хирургических больных имеет существенное значение в вопросе включения гепаринотерапию в комплекс лечения этого синдрома. Только в 1-ой стадии ТГС - стадии нормо-, гиперкоагуляции, считается целесообразным применять гепаринотерапию у этой категории больных.

2. Геморрагические осложнения при гепаринотерапии с НМГ наблюдались в 7,3% случаев, а при использовании НФГ у 37,5 % хирургических больных с ТГС. Проведение при этом гемостатической терапии может привести к различным тромбогеморрагическим осложнениям.

3. Инфузия свежезамороженной плазмы в дозах 15-20 мг/кг является весьма эффективным средством для борьбы с геморрагическими осложнениями, наблюдаемые после проведения гепаринотерапии у хирургических больных с развившимся ТГС.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988, 526 с.; 2. Додж М., Стинсон К. Эффективная работа в Microsoft Excel 2000 / СПб.: Питер, 2002, 1056 с. Пер. с англ. 3. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Выбор антикоагулянта в зависимости от стадии ДВС-синдрома - Анестезиология и Реаниматология, 2004, N.3, с. 29-31; 4. Зилбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М.: Медицина, 1984, 478 с.; 5. Крашутский В.В. ДВС-синдром в клинической медицине - Клиническая медицина, 1998, 3, с.8-14; 6. Кузник Б.И., Патеюк В.Г. Тромбогеморрагический синдром при инфекционных заболеваниях. Гематология и трансфузиология, 1984, N.3, с. 39-48; 7. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.:Мед. Книга, Издат. НГМА, 2001, 192 с.; 8. Мачабели М.С.Тромбогеморрагическая теория общей патологии. Успехи физиол. наук., 1986, т. 17, N.2, с. 56-82; 9. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция - М.: Медицина, 1974. (перевод с франц.); 10. Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. М.: Медицина, 1979, 318 с.; 11. Bick R., Arun V., Frenkel E. Haemostasis, 1999, v.29, N.2-3, p.111-134; 12. Selye H. Thrombohemorrhagic phenomena. Springfield: CH. C. Thomas, 1966, 337 p.

**SUMMARY**

***Heparinotherapy at surgical pathologies with developed thrombohaemorrhagic syndrome F.Hasanov***

*The research objective was comparative study of efficacy of different heparin preparations on surgical patients with thrombohaemorrhagic syndrome (THS). Resarches were conducted on 286 patients who underwent thrombohaemorrhagic syndrome as the result of peritonitis of various etiology (174 patients), and massive hemorrhage, shock, microcilculation disorders (112 patients). 249 patients (87.1%) out of the above mentioned took heparin therapy, while no heparin preparation was used on 37 patients (12.9%). During the treatment of THS 193 patients (77.5%) out of 249 took small molecular heparins (SMH), and 56 patients (22.5%) took non-fraction heparin (NFH). SMH was determined to be more effective with less haemorrhagic complications in comparison with NFH.*

Поступила 23.11.2010

## Значение фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития центральной нервной системы

Г.Т.Мамед-заде

НИИ акушерства и гинекологии, Баку

Врожденные пороки развития центральной нервной системы (ВПР ЦНС) относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей, и в большинстве развитых стран выходят на первое место в структуре детской заболеваемости и смертности [3, 4, 6]. Значительное место в этой патологии занимают дефекты невралной трубки, которые формируют различные нарушения нервной системы: от пороков развития позвоночника и спинного мозга до анэнцефалии [1, 4]. При грубых дефектах развития невралной трубки (анэнцефалия, полное незаращение позвоночника и другие) плод погибает внутриутробно или рождается нежизнеспособным и погибает в ближайшие часы или дни после рождения. Поэтому социальный и медицинский аспекты грубых дефектов развития невралной трубки сводятся к профилактике формирования дефекта, его ранней диагностике и своевременному прерыванию беременности. Иные проблемы возникают при менее грубых нарушениях формирования спинного мозга и позвоночника, объединенных понятием спинальные дизрафии, или дефекты развития нервной трубки.

Профилактика рождения детей с ВПР ЦНС должна складываться из ряда медико-биологических и социально-гигиенических мероприятий, организуемых до зачатия и в период беременности. К их числу относится и обязательное проведение периконцепционной профилактики ВПР ЦНС препаратами фолиевой кислоты.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Распространенность ВПР ЦНС плода и новорожденных изучалась по городу Баку и районам Азербайджана за период с 2000 по 2005 гг. Сбор данных осуществлялся на базе НИИ акушерства и гинекологии МЗ Азербайджанской Республики, где функционирует региональный регистр врожденных пороков развития по единым принципам Международной системы мониторинга EUROCAT. Клинический анализ регистрируемых случаев ВПР проводился на основании описания фенотипа больного ребенка и описательной характеристики порока развития. В анализ также были включены все летальные ВПР ЦНС, выявленные при патологоанатомическом исследовании.*

*Обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов компьютерных программ математической статистики [7].*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Возникновение дефектов развития нервной трубки обусловлено как наследственными факторами, так и воздействием факторов внешней среды. На развитие данного порока может влиять большое количество факторов: этногеографические и репродуктивные особенности попу-

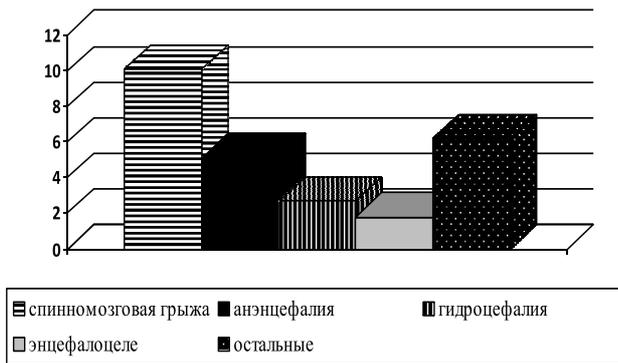
ляции, социальные факторы, экстрагенитальная патология матери и др. В 80% случаев ВПР ЦНС имеют мультифакториальную природу, то есть возникают при наличии генетической предрасположенности и дополнительного внешнего фактора.

Согласно результатам функционирования мониторинговых систем частота ДНТ в различных популяциях варьирует от 0,2 до 10 на 1000 новорожденных в год. По нашим данным пороки центральной нервной системы, в состав которых входят фолат-зависимые дефекты нервной трубки, в структуре всех ВПР, подлежащих мониторингу в Азербайджанской Республике, составляют в среднем 25,9% и занимают второе ранговое место после множественных пороков развития. Столь высокая доля удельного веса пороков ЦНС, значительно выходящая за рамки диапазона минимальных и максимальных значений, приведенных в Международном регистре EUROCAT, свидетельствует о том, что в антенатальном периоде они не были диагностированы, а также о недостаточной периконцепционной профилактике препаратами фолиевой кислоты. Низкая культура репродуктивного поведения женщин пагубно отражается как на здоровье самих беременных, так и на здоровье их новорожденных детей.

Высокая частота ВПР ЦНС обусловлена, прежде всего, числом спинномозговых грыж в структуре дефектов развития нервной трубки. По данным мониторинга у новорожденных детей в структуре дефектов развития нервной трубки спинномозговая грыжа составляет 10,1%, анэнцефалия - 5,1%, гидроцефалия - 2,7%, энцефалоцеле - 1,8%, на все остальные формы нарушений ЦНС приходится 6,2% от всех ВПР ЦНС (рисунок 1).

Такая структура ВПР ЦНС обусловлена различной степенью результативности пренатальной диагностики для каждой группы пороков. Для практического здравоохранения наиболее значимыми формами ВПР ЦНС являются спинномозговые грыжи и анэнцефалии. Среди новорожденных с анэнцефалией преобладали девочки (1,7/1). В подавляющем числе случаев анэнцефалий (65,1%) масса плода составила 500-999 г. Спинномозговые грыжи выявлялись практически с одинаковой частотой, как у мальчиков (1,04), так и у девочек (1,0). В 51,6% случаев порок был осложнен гидроцефалией. При этом, у живорожденных детей гидроцефалия наблюдалась 45,7% наблюдений, а у мертворожденных и абортусов - в 74,3%.

Таким образом, анализ данных мониторинга свидетельствует о недостаточной эффективности и необ-



**Рисунок 1. Структура ВПР ЦНС по данным мониторинга (2000-2005 гг.)**

ходимости совершенствования скрининговых методов пренатальной диагностики ВПР ЦНС, в частности, спинномозговой грыжи, широкого внедрения методов периконцепционной профилактики пороков ЦНС.

В настоящее время известно, что для профилактики любых ВПР необходимо использовать метод первичной профилактики, направленный на создание оптимальных условий для оплодотворения и эмбриогенеза. Периконцепционная профилактика ВПР ЦНС включает в себя прием фолиевой кислоты во время беременности и за 2-3 месяца до наступления беременности обоими супругами, а также употребление пищи, богатой фолиевой кислотой. Установлено, что материнское потребление поливитаминных препаратов с высоким содержанием фолиевой кислоты перед зачатием в ранний гестационный период, снижает частоту дефектов нервной трубки у плода, расщепление позвоночника и анэнцефалий [1, 2].

Фолиевая кислота является составной частью комплекса витаминов группы В, в организме человека образуется микрофлорой кишечника. Вместе с витамином В12 стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов и в обмене холина.

Во время беременности значение фолиевой кислоты резко возрастает. Ее участие в пуриновом обмене имеет определяющее значение для нормального эмбриогенеза, прежде всего, для полноценного формирования нервной системы плода. Известно, что нервная трубка закладывается на 18-й день после зачатия, мозговые клетки плода начинают интенсивно делиться с третьей недели внутриутробного развития, а закрытие нервной трубки происходит на 4-й неделе эмбриогенеза. Влияние каких-либо вредных факторов, в том числе и дефицита фолатов, может привести к развитию дефектов нервной трубки [1].

Часть генетически обусловленных пороков развития нервной трубки плода связана с нарушением обмена гомоцистеина, на который особое влияние оказывает фолиевая кислота. Гипергомоцистеинемия могут вызывать многие факторы. К ним относятся: различные заболевания и лекарственные препараты приводящие к снижению фолатов в плазме крови, ге-

нетические аномалии, пищевой дефицит фолатов и витаминов группы В.

В результате ряда исследований установлено, что у беременных с дефектом развития нервной трубки плода наблюдается повышение в крови уровня гомоцистеина, связанное с нарушением функции фермента 5,10-метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) [5]. При снижении функции МТНFR нарушается доставка и метаболизм потребляемой организмом фолиевой кислоты. Недостаток фолиевой кислоты, метаболиты которой действуют как коферменты в процессах биосинтеза аминокислот, ДНК и РНК, приводит к развитию гипергомоцистеинемии и нарушению митотической активности клеток в критических стадиях эмбриогенеза, что, возможно, способствует развитию различных ВПР плода [8, 9].

В последние годы практически во всех странах мира у женщин, планирующих беременность, особое внимание уделяется проблеме влияния сниженной активности гомоцистеинметилтрансферазы на повышение частоты развития дефектов нервной трубки. С целью компенсации пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы может использоваться фолиевая кислота [2]. В связи с этими положениями и был предложен метод периконцепционного назначения препаратов фолиевой кислоты для профилактики ВПР ЦНС плода.

При всем многообразии проявлений и причин, патогенетическая профилактика и лечение гипергомоцистеинемии различного генеза подразумевает назначение фолиевой кислоты, как до зачатия, так и в течение всей беременности и периода лактации в дозе не менее 4-5 мг/сутки, а при выраженном дефиците фолата, при гомозиготной мутации МТНFR, средней и тяжелой гипергомоцистеинемии доза фолиевой кислоты увеличивается до 6-8 мг в сутки. Помимо фолиевой кислоты во всех случаях обязательно назначение витаминов группы В (В6 и В12), так как эти вещества способствуют нормальному усвоению фолиевой кислоты. Терапия такими простыми и безопасными препаратами позволяет значительно снизить или даже нормализовать уровень гомоцистеина.

На сегодняшний день участие фолиевой кислоты в снижении частоты врожденных пороков развития является очевидным. Женщины, планирующие беременность, могут получать рекомендованное количество фолиевой кислоты следующими путями:

- увеличить употребление фруктов, темно-зеленых листовых овощей, сухих бобов и других продуктов;
- употреблять в пищу продукты, обогащенные фолиевой кислотой;
- принимать моно- или поливитамины, в состав которых входит фолиевая кислота.

Наиболее простым и удобным является периконцепционное лечение витаминами фолиевой кислотой. Витаминопрофилактику следует проводить с учетом научных рекомендаций и клинического опыта, что позволит значительно снизить заболеваемость врож-

денными пороками развития.

Таким образом, в настоящее время в мире накоплен большой опыт по применению фолиевой кислоты женщинами в период планирования и первого триместра беременности, как фактора, значительно снижающего у детей частоту не только ВПР ЦНС, но и ряда других врожденных пороков развития. Лечение женщин репродуктивного возраста фолиевой кислотой в периконцепционный период, безопасность фолатной терапии, простота и доступность данного метода профилактики является основным превентивным мероприятием массового порядка, служит приемлемой альтернативой пренатальному скринингу ВПР и селективным абортам плодов с ВПР.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О. Макацария А.Д. Принципы профилактики развития дефектов нервной трубки плода - Фарматека, 2008, N.4/1, с.82; 2. Жученко Л.А. Анализ первых результатов внедрения программы массовой профилактики фолатзависимых врожденных пороков развития у детей жителей Московской области. - Российский вестник Акушера-гинеколога, 2003, т. 3, с.49-51; 3. Кашина, Е.В. Факторы риска развития ВПР ЦНС в Приморском крае - Актуальные вопросы аллергологии, педиатрии и детской хирургии: Труды 5-й региональной научно-практической конференции - Владивосток, 2007, с.76-78; 4. Кашина Е.В. Клинико-морфологические особенности врожденных пороков развития центральной нервной системы в он-

тогенезе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Хабаровск, 2008, 28 с.; 5. Махмутова Ж.С., Святова Г.С. Дефекты нервной трубки и их взаимосвязь с мутациями в гене метилтетрагидрофолатредуктазы. - Сб. статей конференции "Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии". Алматы, 2003, с.259-260; 6. Михайличенко, Н.В. Ранние клинические проявления врожденных пороков центральной нервной системы у детей раннего возраста и их терапевтическая коррекция / Н.В. Михайличенко, Е.В. Кашина, А.Я. Осин / Врач скорой помощи. Москва, 2008, N.7, с.31-37; 7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М., 2000; 8. Botto L. D., Wilcken B, Bamforth F. et al. Geographic and ethnic variation of the 677 - CT allele of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7 000 newborns from 16 areas worldwide. - J. Med. Genet., 2003, N.40(8), p.619-625; 9. Pinto S., Fidalgo T., Marques D. Et al. Hyperhomocysteinemia and methyl-enetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in patients with stroke. - 16-th Congress on thrombosis and haemostasis, Porto, 2000.

#### SUMMARY

**Significance of folic acid in prophylactics of the innate development defects of the central nervous system**  
**G.Mamed-zadeh**

*In the article discussed prophylactic aspects of maintenance of innate development defects of the central nervous system by preparations of folic acid.*

Поступила 25.11.2010

## Отдаленные результаты лечения больных хроническим гепатитом С пегилированным альфа-2а интерфероном в комбинации с рибавирином

**Х.Ф.Ахмедбейли, А.Э.Дадашева, М.К.Мамедов, С.М.Сафарова**

Центральная больница нефтяников, НИИ гематологии и трансфузиологии, Национальный центр онкологии, Мемориальная клиника Н.Туси, Баку

Внедрение в клиническую практику лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) препаратов рекомбинантного альфа2-интерферона (р-ИФН) не только показало принципиальную возможность излечения таких больных, но и наметило перспективный путь развития терапии таких больных [3].

Разработка программ комбинированной противовирусной терапии больных ХГС препаратами р-ИФН с рибавирином позволила повысить эффективность лечения больных ХГС, но смогла решить проблему лечения этих заболеваний лишь частично.

И лишь появление препаратов пегилированных ИФН открыло новую страницу в лечении хронических вирусных гепатитов, вообще, и в лечение ХГС, в частности. Использование для лечения больных ХГС препаратов пегилированного ИФН - пегинтрона и пе-

гасиса, обеспечило существенное улучшение результатов терапии этих заболеваний и качества жизни больных ХГС. И не удивительно, что применение этих препаратов стало стандартом терапии этого заболевания, официально признанным в ряде консенсусных документов гепатологических научных обществ США и Европы и называемого некоторыми авторитетными авторами "золотым" [2].

Соответственно, начиная с 2000 г для лечения больных ХГС мы начали применение пегинтрона [6]. Однако учитывая фармакокинетические преимущества пегасиса перед пегинтроном [7, 9, 10], с 2001 г лечение больных ХГС мы проводили, используя преимущественно пегасис [1, 5].

В настоящем сообщении приведены данные, отражающие основные результаты наших собствен-

**Таблица. Характеристика больных ХГС и результаты их лечения по стандартной программе "пегасис + рибавирин" (данные, полученные в период 2001-2009 гг)**

Число больных	Средний возраст	Генотип ВГС	Наличие 3-х ПХК и более	Период ПВТ	УВО %	УВО %	Средний УВО (%)
188	33,5 лет	1	+	48 нед	81,9	63,8	56,3±2,6
171	32,8 лет	1	-	48 нед	74,9	49,1	
96	29,8 лет	2 или 3	+	24 нед	92,7	81,3	76,8±3,0
107	31,0 лет	2 или 3	-	24 нед	87,9	72,9	

СОКРАЩЕНИЯ: ПХК - предикторы хорошей курабельности; УВО - устойчивый биохимический ответ; УВО - устойчивый вирусологический ответ

ных клинических наблюдений, проведенных в Азербайджане за период с 2001 г до конца 2009 г и посвященных оценке эффективности применения для лечения первичных (т.е. ранее не получавших какую-либо противовирусную терапию) больных ХГС программ комбинированной противовирусной терапии, включающих пегасис и рибавирин.

Находившиеся под нашим наблюдением больные ХГС получили лечение препаратом "пегасис", вводимым в разовой дозе 180 мг и рибавирином в разовой дозе 800-1200 мг в зависимости от массы тела пациента.

Продолжительность проведенной нами комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) больных ХГС определялась в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС), вызвавшего заболевание: больные ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" получали лечение в течение 48 недель, а больные ХГС, вызванным ВГС генотипов "2" и "3" - в течение 24 недель [8].

В процессе лечения кровь больных регулярно исследовалась для определения основных гематологических показателей и функционального состояния почек. Целью этих исследований было своевременное выявление лабораторных признаков развития токсических побочных эффектов противовирусного лечения.

Во всех случаях развитие терапевтического эффекта на протяжении всего лечения динамически мониторировалось с помощью биохимических методов (определение уровня билирубина и основных печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гаммаглутамилтранспептидазы) и молекулярных методов. Однако ниже мы приведем показатели, характеризующие финальную эффективность лечения и отражающие стабильность достигнутого терапевтического эффекта. Таковыми служили 2 показателя, определяемые спустя 12 месяцев после завершения противовирусного лечения.

Первым из них служила частота "устойчивого биохимического ответ" (УВО) на лечение, наличие которого регистрировали по нормализации и сохранению в пределах нормы на протяжении 12 месяцев после завершения лечения активности указанных выше и других ферментов, а также уровня билирубина в крови. Вторым показателем эффективности лечения служила частота регистрации у пациентов "устойчивого вирусологического ответа" (УВО); последний определяли по отсутствию в крови пациентов вирусной РНК через 12 месяцев после завершения лечения.

Терапевтический эффект оценивали отдельно в группе больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1" и в группе больных ХГС, вызванным ВГС других генотипов.

И, наконец, при оценке выраженности терапевтического эффекта противовирусного лечения во внимание принимали и наличие (или отсутствие) у больных 3-х и более "предикторов хорошей курабельности" [8].

Основные результаты этих наблюдений приведены в таблице.

Мы сравнили среднюю частоту регистрации УВО, полученного при лечении больных ХГС по программе "пегасис + рибавирин" и среднюю частоту регистрации УВО, ранее отмеченного нами при лечении больных ХГС по программе "р-ИФН + рибавирин" [4].

Такое сравнение показало, что частота регистрации УВО у больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", отмеченная после ПВТ, проведенной по первой из программ и составившая 56,3±2,6%, статистически устойчиво превосходила аналогичный показатель, отмеченный после лечения, проведенного по второй программе ( $t=2,14$ ;  $p<0,05$ ).

У больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "2" и "3" частота регистрации УВО после ПВТ, проведенной по программе "пегасис + рибавирин", составила 76,8±3,0%, что также статистически устойчиво превосходило частоту регистрации УВО после ПВТ по программе "р-ИФН + рибавирин" ( $t=3,0$ ;  $p < 0,05$ ).

В то же время, спектр, частота регистрации и выраженность основных клинических и лабораторных проявлений побочного действия ПВТ оказались практически неотличимыми в группах больных, получавших лечение препаратами как р-ИФН, так и пегасисом.

При этом, отмечавшиеся у отдельных пациентов умеренно выраженные признаки токсичности лечения были, в основном, связаны с побочным действием пегасиса (тромбоцитопения, лейкопения, депрессия) подавались дозой и лекарственной коррекцией и ни в одном случае не послужили причиной для преждевременного прекращения противовирусного лечения.

Таким образом, из представленных выше данных видно, что рациональное применение для лечения больных ХГС пегасиса в сочетании с рибавирином обеспечило отчетливый у большинства пациентов терапевтический эффект, выраженность которого достоверно превосходила аналогичный эффект, получен-

ный при использовании с этой же целью комбинированной КПВТ, по программам, включавшим препараты р-ИФН в сочетании с рибавирином. При этом, достоверная разница между этими программами в отношении частоты и выраженности клинико-лабораторных проявлений побочных токсических эффектов отсутствовала.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Керимов А.А. Вирусные гепатиты в Азербайджане: основные аспекты изучения и перспективы борьбы. - Биомедицина, 2003, N.2, с.3-8; 2. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 278 с.; 3. Мамедов М.К., Шапиро Б.Я. Лечение трансфузионных вирусных гепатитов рекомбинантным альфа-интерфероном. Ташкент: Юлдыз, 1999, 100 с.; 4. Мамедов М.К., Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э. О результатах применения препаратов человеческого рекомбинантного интерферона альфа для лечения больных хроническим гепатитом С. - Биомедицина, 2010, N.3, с.20-22; 5. 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; 6. Оруджев Ш.Г., Мамедов М.К. Наш первый опыт применения пегилированного альфа-2b-интерферона (пегинтрона) для лечения больных хроническим гепатитом С. - Тезисы докладов научно-практической конференции.: Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики трансфузионных вирусных инфекций. Волгоград, 2001, с.61-62; 7. Оруджи

Р.Н., Мамедова С.М., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Особенности элиминации альфа-интерферона после введения пегилированных препаратов интерферона. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, N.2, с.115-117; 8. EASL Int. Consensus Conference on Hepatitis C. - J. Hepatolology, 1999, v.30, p.956-961; 9. Jessner W., Stauber R., Hackl F. et al. Early viral kinetics on treatment with pegilated interferon-a2a in chronic hepatitis C genotype 1. - J. Viral hepatitis, 2003, N.10, p.37-42; 10. Pegilated recombinant interferons: pharmacokinetics, activity and side effects. Eds. A.Newwill et al. London: MTP Press, 2003, 322 p.

#### SUMMARY

#### **Further results of chronic hepatitis C patients treatment with pegilated interferon alpha-2a in combination with ribavirin**

**M.Mamedov, Kh.Akhmedbeyli, A.Dadasheva, S.Safarova**

*The authors reviewed results obtained in clinical observation done in the Azerbaijan and dedicated to estimation of effectivity of pegasys in combination with ribavirin for etiotropic treatment of chronic hepatitis C primary patients.*

*Results of the trial demonstrated that effectivity of this therapy was significantly higher than therapy with combined treatment with recombinant alpha-interferon application.*

Поступила 29.11.2010

## **Задаксин в терапии больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к назначению рибавирина или интерферонов**

**А.Э.Дадашева**

НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова, Баку

Наиболее эффективным методом лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС) сегодня считается применение комбинированной противовирусной терапии (КПВТ) одним из альфа-интерферонов (ИФН) и рибавирином (РВ) [9]. Однако эти препараты обладают определенными побочными токсическими эффектами, клинические проявления которых при многомесячном применении могут послужить даже причиной прекращения лечения.

Поскольку риск развития таких эффектов наиболее высок у пациентов с целым рядом некоторых сопутствующих заболеваний и преморбидных (в отношении ХГС) состояний, наличие последних у больных ХГС рассматривается как основа для определения противопоказаний к назначению этих препаратов, лимитирующих клиническое применение указанных препаратов и позволяющих проводить КПВТ лишь пациентам, не имеющим таких противопоказаний.

Между тем, следует иметь ввиду, что представи-

тели некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) и составляющие, в итоге, значительную часть больных ХГС, имеют такие противопоказания. Так, потребители инъекционных наркотиков считаются лицами, которым назначение ИФН противопоказано, а пациентам с хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе, как и лицам с нарушенным эритропоезом и с гемоглобинопатиями противопоказано назначение РВ [6].

Это обстоятельство ощутимо ограничивает возможности применения КПВТ таким пациентам и ставит на повестку вопрос о том, как и чем лечить больных ХГС с противопоказаниями к назначению ИФН и РВ.

Исходя из данных, опубликованных в литературе за минувшие годы [5], а также опираясь на результаты наших собственных клинических наблюдений [2, 3, 7, 8, 10], сегодня можно полагать, что этот вопрос можно решить путем применения для лечения ХГС такого лекарственного препарата, как задаксин (SciClone,

**Таблица. Частота регистрации устойчивого вирусологического ответа (УВО) у больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", получивших в течение 48 недель лечение по программам, включавшим задаксин вместо рибавирина (А) и вместо пегасиса (Б)**

Программы лечения	Препараты и их разовые дозы	Режим введения	Число больных	Частота УВО*
А	Пегасис, 180 мг Задаксин, 1,6 мг	еженедельно дважды в неделю	34	61,8±8,3%
В	Задаксин, 1,6 мг Рибавирин, 0,8-1,2 г	трижды в неделю ежедневно	20	65,0±10,7%
Стандартная КПВТ	Пегасис, 180 мг Рибавирин, 0,8-1,2 г	еженедельно ежедневно	359	56,3±2,6%

\* m рассчитана для интервала  $p < 0,05$

США) [4].

Привлекательность задаксина (ЗД) в отношении его применения для лечения больных ХГС с противопоказаниями к назначению ИФН и РВ предопределяется его фармакологическими особенностями [11].

Во-первых, ЗД, наряду с выраженной плейотропной иммуномодифицирующей активностью, обладает и высокой противовирусной активностью, реализуемой против широкого спектра как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов и, в том числе, против ВГС. При этом, показано, что противовирусная активность ЗД в присутствии ИФН и ряда других противовирусных препаратов заметно усиливается.

Во-вторых, ЗД полностью лишен реактогенности и не вызывает в организме каких-либо обнаруживаемых побочных токсических эффектов. Так, в наблюдениях за несколькими тысячами человек, получавшими инъекции ЗД, не было отмечено каких-либо неблагоприятных признаков побочного действия препарата, даже в случаях его применения у ослабленных лиц, включая пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени, с хронической почечной недостаточностью и лиц с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в том числе, у лиц с ВИЧ-инфекцией и онкологическими заболеваниями) [11].

Именно эти особенности ЗД послужили поводом для предположения о том, что применение ЗД позволит проводить противовирусное лечение тем больным ХГС, которые имеют противопоказания к назначению препаратов ИФН и РВ [5].

В настоящем сообщении мы представили обобщенные результаты, полученные в двух, проведенных с нашим участием, клинических наблюдениях, в которых была оценена эффективность программ лечения больных ХГС, включавших ЗД, использованный в них вместо РВ или вместо препарата ИФН, соответственно.

Для лечения больных ХГС, имевших противопоказания к назначению рибавирина, была использована программа А, включавшая введение пегасиса и ЗД. По этой программе было проведено лечение 34 больным ХГС, вызванным ВГС генотипа "1". Среди них было 23 больных хронической почечной недостаточностью, которые находились на гемодиализе, 9 больных талассемией с выраженной анемией и 2 ВИЧ-инфицирован-

ных лиц с пониженным количеством эритроцитов.

Для лечения больных ХГС, имевших противопоказания к назначению препаратов ИФН, была использована программа Б, включавшая введение ЗД и рибавирина. По этой программе было проведено лечение 20 больным ХГС, вызванным ВГС генотипа "1". В числе этих больных было 17 потребителей инъекционных наркотиков, 2 ВИЧ-инфицированных лица с умеренно выраженной лейкоцитопенией и тромбоцитопенией и пациент с рецидивирующим судорожным синдромом.

Во всех случаях развитие терапевтического эффекта в процессе лечения динамически мониторировалось с помощью биохимических и молекулярных методов. Однако ниже мы приведем показатель, характеризующий финальную эффективность лечения и оцениваемый по частоте регистрации "устойчивого вирусологического ответа" (УВО), определявшийся по отсутствию в крови пациентов вирусной РНК через 12 месяцев после завершения лечения.

Завершив проспективное наблюдение за больными, получившими лечение по программам А и Б, мы сравнили отмеченные у них частоты регистрации УВО с частотой УВО, зарегистрированной в группе больных ХГС, вызванным ВГС генотипа "1", которая получила лечение по стандартной программе КПВТ и которую мы использовали в качестве контрольной группы [1].

Показатели эффективности лечения больных ХГС в группах наблюдения и в контрольной группе приведены в таблице.

Сравнение частоты УВО, отмеченной в группах больных ХГС, которые получили лечение по программам А и Б с частотой УВО, зарегистрированной в контрольной группе больных ХГС, которых лечили по стандартной программе КПВТ показало, что величины этих показателей в обеих группах наблюдения не имели статистически устойчивых отличий от аналогичного показателя в контрольной группе в интервале  $p < 0,05$ . Это позволило нам прийти к выводу о том, что программы противовирусной терапии больных ХГС, в которых вместо пегасиса был использован ЗД, по эффективности не уступали стандартной программе КПВТ.

Взяв за основу эти результаты, мы пришли к вы-

воду о том, что ЗД в комбинациях с пегасисом или с РВ может применяться для лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к применению РВ или пегасиса, соответственно.

И хотя этот вывод носит предварительный характер, а его обоснованность должна быть подтверждена в более широких рандомизированных наблюдениях, мы сочли возможным дать ряд рекомендаций, которые уже в настоящее время могут приниматься во внимание при решении вопроса о лечении больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению компонентов стандартной КПВТ.

Итак, при лечении больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению РВ может быть использована программа А, которая продолжается 48 недель при ХГС, вызванном ВГС генотипа "1" или 24 недели у больных ХГС, вызванным вирусом других генотипов.

Для лечения больных ХГС, имеющих противопоказания к назначению препаратов ИФН может использоваться программа Б, которая проводится либо в течение 48 недель при ХГС, вызванном ВГС генотипа "1" или 24 недели при ХГС, вызванном ВГС других генотипов.

Программы А и Б могут использоваться для продолжения противовирусной терапии и у больных ХГС, в процессе лечения которых по стандартной программе КПВТ развились выраженные побочные эффекты, обусловленные тем или другим компонентом КПВТ и вынудившие остановить проведение лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедбейли Х.Ф., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. и др. Отдаленные результаты лечения больных хроническим гепатитом С пегилированным альфа-2а интерфероном в сочетании с рибавирином. - Биомедицина, 2010, N.4, с.29-30; 2. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. и др. Задаксин в этиотропной терапии больных трансфузионными вирусными гепатитами. - Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.84-91; 3. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Ахмедбейли Х.Ф. Опыт применения за-

даксина в лечении больных хроническим гепатитом С, имевших противопоказания к компонентам комбинированной противовирусной терапии. - Вирусные гепатиты. Мат-лы 7-й российской научно-практической конференции. М., 2007, с.217-218; 4. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., КадYROва А.А. Тимозин-альфа1 - цитокин, открывший новые возможности иммуномодулирующей терапии. - Мат-лы 2-го Национальн. конгр. по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.230-233; 5. Раши Г. Комбинированная терапия при хронических вирусных гепатитов. - Российск. Ж. гастроэнтерологии, 2003, N.5, с.58-65; 6. Хронические вирусные гепатиты. - Клинические рекомендации. Гастроэнтерология: 2006-2007. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: Геотар-Медицина, 2006, с.99-122; 7. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A. Alpha-interferon and thymosin-alpha1 in therapy of chronic hepatitis C at special groups of patients. - Hepatology International (Kyoto), 2007, N.1, 155; 8. Dadasheva A., Mamedov M., Kadyrova A., Tagi-zade R. Application of thymosin-alpha1 in combined treatment of chronic hepatitis C patients who had contraindications to ribavirin usage. - Abstr. Int. Sympos. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Freiburg, 2006, p.40; 9. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas London: International medical press, 2009, 210 p.; 10. Mamedov M., Dadasheva A., Kadyrova A. Thymosin-alpha1 instead of alpha-interferon in combined therapy of chronic hepatitis C patients. - Hepatology Internat. (Kyoto) 2007, N.1, 156; 11. Zadaxin (thymosin-alpha1). Summary of nonclinical and clinical information (Monograph). SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, California, USA, 2000, 72 p.

#### SUMMARY

**Zadaxin in the treatment of chronic hepatitis C patients had contraindications to application of ribavirin or interferon**

**A.Dadasheva**

*In the paper author presented main results of specially carried out the clinical trials for estimation effectivity of programmes for antiviral therapy of chronic hepatitis C patients who had contraindications to ribavirin or interferon application.*

*It was shown that effectivity of treatment programmes included zadaxin instead of ribavirin or zadaxin instead of interferon were approximately equal of effectivity of standard treatment programmes included pegasys and ribavirin.*

Поступила 29.11.2010

## Значение клинических и рентгено-томографических исследований в диагностике саркоидоза органов дыхания

Н.М.Рзаева, Ф.Ф.Агаев, И.А.Мустафаев

НИИ лёгочных заболеваний, Мемориальная клиника им. Н.Туси, г.Баку

Саркоидоз - это системное доброкачественное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием тканевых реакций продуктивного типа с формированием неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул [1, 4, 5, 11]. В патологический процесс могут вовлекаться различные органы и системы, но преимущественно поражаются лимфатические узлы и легкие (90%). Кроме того, заболевание может протекать с вовлечением почек, сердца, печени, селезенки, нервной системы [14, 15, 16, 17]. Наблюдаемый в настоящее время рост заболеваемости саркоидозом объясняется как истинным нарастанием его частоты, так и, в определенной мере, улучшением его диагностики. Социальная значимость саркоидоза определяется тем, что им болеют люди трудоспособного возраста с пиком в 30 - 40 лет. У детей саркоидоз встречается достаточно редко, его распространенность среди детского населения - 0,1 на 100000 [6].

Клинические особенности течения саркоидоза определяются сочетанием органных поражений и стадией внутригрудных изменений. Острое начало заболевания обычно проявляется в виде синдрома Лефгрена (лихорадка, двусторонняя аденопатия корней легких, полиартралгия и узловатая эритема) и является прогностически благоприятным признаком течения саркоидоза. Нередко заболевание длительно остается бессимптомным и обнаруживается случайно, например, при профилактических рентгенологических исследованиях грудной полости. В этом случае говорят о хроническом течении саркоидоза, начинающемся незаметно и проявляющемся только постепенно нарастающей одышкой и слабостью.

Характерной особенностью саркоидоза является несоответствие между выраженными рентгеноморфологическими изменениями в легких и скудными клиническими проявлениями. Свойственные саркоидозу так называемые общие симптомы (астенический синдром, артралгии и т.д.) обуславливают ошибочную диагностику туберкулеза, ревматизма и других болезней. В целом, саркоидоз не распознают на догоспитальном этапе у трети пациентов [13]. Смертность при саркоидозе от дыхательной недостаточности, вследствие развития тяжелого интерстициального легочного фиброза, наблюдается не более чем в 5% случаев.

Таким образом, диагностика саркоидоза сложна по причине отсутствия патогномичных для данного

заболевания симптомов [2, 3, 7, 8]. Важную роль в подтверждении диагноза играют инструментальные методы с последующим морфологическим исследованием биопсийного материала [8].

Одно из ведущих мест в диагностике саркоидоза легких принадлежит лучевым методам исследования органов грудной клетки [9]. В настоящее время рентгенологическое исследование в распознавании саркоидоза легких складывается из двух этапов: выявление патологических изменений, подозрительных на саркоидоз и уточнение диагноза [7, 12].

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки увеличение лимфоузлов средостения, как правило, двустороннее, проявляется на рентгенограммах четко очерченным, более-менее симметричным расширением корней легких. Одностороннее увеличение лимфоузлов встречается приблизительно в 5-8% случаев, что нередко ведет к диагностическим ошибкам (лимфома, опухолевый процесс, туберкулез и др.).

Методом выбора в диагностике и динамическом наблюдении за внутригрудным саркоидозом считают компьютерную томографию, ткани позволяющую детально описать изменения легочного интерстиция [10].

Современные методические приемы и программы КТ-исследования в ряде случаев позволяют установить диагноз "саркоидоз" без применения различных вариантов биопсии легких. Возможности КТ в оценке активности патологического процесса изучены еще недостаточно. Тем не менее установлено, что признаками активности саркоидоза при КТ могут являться: очаги, симптом консолидации и лимфаденопатия.

Под нашим наблюдением находилось 57 больных с различными формами саркоидоза органов дыхания. Из них 30 пациентов получали лечение, находясь в пульмонологическом отделении НИИЛЗ, а 27 - наблюдались на базе института амбулаторно. При обращении в институт всем больным проводилось общепринятое в фтизиопульмонологии комплексное клинико-рентгено-лабораторное обследование, включающее обязательный диагностический минимум (ОДМ). Общеклиническое обследование включало в себя, прежде всего, анамнез болезни, в котором уделялось внимание началу заболевания, характеру жалоб (как общего, так и локального характера), особенностям те-

Таблица 1. Характеристика больных по полу и возрасту

Пол	Число больных	Возрастные группы						
		%	До 20 лет	21-30	31-40	41-50	51-60	Свыше 60
Жен	33	57,9	-	2	5	14	11	1
Муж	24	42,1	-	5	10	3	3	3
Всего	57	100,0	-	7	15	17	14	4

чения заболевания до обращения в институт, характеру предшествующей терапии, если она ранее проводилась.

Из 57 больных саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (медиастинально-железистая форма) был установлен у 22 пациентов; лёгких и внутригрудных лимфатических узлов (медиастинально-лёгочная форма) - у 24; с поражением лёгочной ткани (лёгочно-фиброзная форма) - у 11. То есть, у подавляющего большинства больных (46 из 57) имело место саркоидное поражение внутригрудных лимфатических узлов.

Характеристика больных по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Среди обследованных больных в возрасте от 21 до 60 лет и свыше 33 (57,1%) пациента составили женщины, а 24 (42,1%) человека - мужчины. Среди женщин подавляющее большинство больных - 25 (75,8%) - были в возрасте от 41 до 60 лет, а у мужчин - 13 (54,2%) - от 31 до 50 лет. В этих возрастных группах как у женщин, так и у мужчин преобладали больные с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов (15) и саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов (18).

Среди 57 обследованных больных 51 (89,4%) были выявлены впервые. Из них 15 (29,4%) пациентов были выявлены при профилактических осмотрах флюорографическим методом, и 36 (70,6%) по обращаемости к врачу с определёнными жалобами.

Как видно из таблицы 2, давность заболевания у обследованных нами больных с момента появления первых симптомов до поступления в клинику варьировали в широких пределах: от нескольких месяцев до 10 лет. Из них до 1 месяца - 12, до 3 месяцев - 16, до 6 месяцев - 16, до 1 года - 6, до 2 лет - 4 и до 10 лет - 3. Исходя из этих данных становится очевидным, что преобладающая часть больных выявлялась в сроки от 1 до 6 месяцев (44 пациента). В тоже время у больных с медиастинально-лёгочной формой поражения давность заболевания со сроком от 1 года до 10 лет превышала таковую у больных с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов в 3 раза, что по нашему мнению, косвенно, объясняет тенденцию к бессимптомности при этом заболевании.

Следует отметить, что суждение о давности заболевания в отдельных случаях было затруднительным, так как больные не сразу придавали значение таким проявлениям болезни, как периодический сухой кашель, нерезко выраженная одышка, появляющаяся при физическом напряжении.

Начальные клинические проявления и их интен-

сивность у обследованных больных были различны. Острое начало заболевания нами было отмечено у 9 (15,7%) больных. Ещё у 7 (12,2%) больных заболевание протекало по так называемому пневмоническому типу и характеризовалось повышением температуры тела до 38<sup>o</sup>C и выше, кашлем, болями в груди. У 3 (3,4%) больных начало заболевания протекало по ревматическому типу с высокой температурой, болями и припухлостью суставов.

Наиболее частыми клиническими симптомами при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов были следующие: кашель (сухой или с мокротой) - у 9 (40,9%) больных, боли в области грудной клетки - у 13 (59,0%) больных, одышка в покое - у 7 (31,8%) больных. У больных с медиастинально-лёгочной формой заболевания нами чаще отмечались жалобы на одышку в покое - у 8 (33,3%) больных, кашель (сухой или с мокротой) - у 11 (45,8%) больных, слабость - у 6 (25,0%) больных, а также чувство стеснения и покалывания в области грудной клетки - у 5 (20,7%). Из других жалоб при всех формах заболевания следует отметить такие, как боли в области суставов - у 4 (7,0%) больных, жалобы на субфебрильную температуру - у 3 (5,2%) больных, утомляемость - у 2 (3,3%) больных. Отсутствие жалоб в одинаковой степени наблюдалось при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов - 11 (50,0%) больных и с изменением лёгочной ткани - у 8 (33,3%) больных.

Туберкулиновый тест внутрикожным введением 2ТЕ РРД дал следующие результаты: из 22 больных с медиастинальной формой процесса было зарегистрировано 5 положительных реакций (22,0%), а из 35 больных с медиастинально-лёгочной и лёгочно-фиброзной формами заболевания - 4 (11,4%).

Со стороны периферической крови у 18 (31,4%) больных отмечалось ускоренная СОЭ от 14 до 30 мм в час с незначительным сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Умеренная эозинофилия была обнаружена у 11 (19,3%) больных, лимфоцитоз - у 23 (40,4%), моноцитоз - у 20 (35,1%). Как правило, количество лейкоцитов оставалось в пределах вариантов нормы. Данные электрокардиографии свидетельствовали о наличии у 8 (14,0%) больных диффузных изменений миокарда, у 12 (21,1%) - нарушение проводимости, у 3 (5,3%) признаков перегрузки правого желудочка. При оценке функции внешнего дыхания по данным кривой поток объём умеренное снижение жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) ниже 70% от должных величин было выявлено у 14 (24,6%) больных, обструкция мелких бронхов - у 12 (21,1%), нарушение вентиляци-

Таблица 2. Распределение больных по давности заболевания

Саркоидоз органов дыхания	Пол			Давность заболевания					
	всего	жен	муж	до 1 мес	до 3 мес	до 6 мес	до 1 года	от 1,5 до 2 лет	от 2,5 до 3 лет
Внутригрудных лимфоузлов	22	13	9	5	6	8	1	1	1
Внутригрудных лимфоузлов и лёгких	24	14	10	3	5	7	4	3	2
Саркоидоз лёгких	11	6	5	4	5	1	1	-	-
Всего	57	33	24	12	16	16	6	4	3

онной способности по рестриктивно-обструктивному типу - у 7 (12,3%). Нами проанализированы также изменения со стороны биохимических показателей крови. Наиболее характерным было увеличение показателей сиаловой и тимоловой кислот при медиастинальной форме процесса. При медиастинально-лёгочной и лёгочно-фиброзной формах процесса данные этих величин несколько снижались. При микробиологическом исследовании мокроты ни у одного больного микобактерии туберкулёза не были обнаружены. Иммунологический статус больных оценивался по количественному уровню Т- и В-лимфоцитов в периферической крови и функциональной активности этих клеток. Умеренное снижение Т-лимфоцитов было выявлено у 21 (36,8%) больного, у 5 (8,8%) - отмечено значительное снижение Т-лимфоцитов. Функциональная активность Т-лимфоцитов была умеренно снижена у 15 (26,3%) больных, резко снижена - у 6 (10,5%). Повышение уровня В-лимфоцитов было выявлено у 22 (38,6%) больных, при этом - у 7 было отмечено умеренное повышение, а у 15 - значительное. Сопоставление результатов иммунологических исследований с клинико-рентгенологической формой саркоидоза показало, что по мере распространения лёгочного процесса у больных с медиастинально лёгочной и лёгочно-фиброзной формами заболевания иммунологические нарушения были более выражены.

Рентгенологическое обследование при поступлении проводилось всем больным и включало прямую и боковую рентгенографию, томографию через корень лёгкого, а также компьютерную томографию.

Рентгено-томографическая картина при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов (22 больных) характеризовалась двусторонним и изолированным увеличением внутригрудных лимфатических узлов в области корней лёгких в виде монолитных образований, так называемый симптом "кошачьей лапки", округлые не сливающиеся тени однородной структуры с чёткими очертаниями, иногда в виде нескольких звеньев цепочки или в виде перибронхиальных муфтообразных теней.

У больных (24 пациента) с саркоидозом лёгких и внутригрудных лимфатических узлов наряду с гиперплазией лимфоузлов средостения патологический процесс характеризовался изменением в лёгких в ви-

де усиления лёгочного рисунка за счёт интерстициальной инфильтрации и лимфонгоита, на фоне которого имели место диффузно рассеянные множественные очагоподобные тени. Мелкоочаговая диссеминация была определена у 5 (20,8%) больных, среднеочаговая - у 12 (50,0%), крупноочаговая с наличием конгломератов - у 7 (29,2%).

У 11 больных с лёгочно-фиброзной формой процесса рентгено-томографически определялись диффузные сетчато-тяжистые, тяжисто-узелковые изменения без увеличения внутригрудных лимфатических узлов.

Таким образом, обследование 57 больных при первом обращении в клинику института позволило выявить следующее:

- превалирование женщин среди больных саркоидозом органов дыхания;
- возраст больных органов дыхания в преобладающем большинстве случаев был от 31 до 60 лет;
- клинико-anamnestические данные были характерны для заболеваний органов дыхания;
- отмечалось снижение чувствительности к туберкулину у больных саркоидозом;
- подавляющее большинство больных были выявлены по обращаемости к врачу с определёнными жалобами;
- отмечались умеренно выраженные и не патогномичные изменения функции внешнего дыхания, ЭКГ, биохимических и иммунологических исследований;
- рентгено-томографические данные соответствовали картине саркоидоза органов дыхания, однако эти данные требовали дальнейшего подтверждения на цитоморфологическом уровне.

**ЛИТЕРАТУРА**

Бурухина Л.В., Светлаков Б.И., Порсева Л.П. и другие. Клиническая картина и течение саркоидоза в условиях Западного Урала. Проблемы туберкулёза и болезней лёгких, 2003, №8, с.31-34; 2. Дмитриева Л. И., Сигаев А. Т., Романов Л. Г. Лучевая диагностика саркоидоза органов дыхания - Проблемы туберкулёза. 2001, N.2. с.56-61; 3. Дмитриева Л. И., Степанян И. Ё. Саркоидоз органов дыхания: вопросы этиологии, патогенеза, классификация, рентгенодиагностика - Вестник рентгенологии и радиологии. 1998, N.4. с.33-39; 4. Ерохин В.В., Гедымин Л.Е., Лепеха Л.Н., Двораковская И.В. Саркоидоз лёгких. Клеточная биология лёгких в норме и патологии: Руководство для врачей. Под редакцией В.В.Ерохина, Л.К.Романовой. - М., 2000,

с.386-393; 5. Каминская Г.Д. Представления о метаболических сдвигах, сопутствующих саркоидозу. - Проблемы туберкулеза и болезней лёгких, 2006, N.3, 52-61 с.; 6. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина, 1987, 493 с.; 7. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: - Медицина, 1989, 179 с.; 8. Хоменко А.Г., Швайгер О. Саркоидоз - М.: Медицина, 1982, 292 с.; 9. R.P. Vaughman, M.A.Judson, A.S.Teirstein, D.R.Moller, E.E.Lower Talidomide for chronic sarcoidosis treatment - Chest. 2002; 122: 227-232; 10. Israel, H. L., P. Karlin, H. Menduke, and O. G. DeLisser. 1986. Factors affecting outcome of sarcoidosis. Influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. Ann. N.Y. Acad. Sci. 465: 609-618; 11. Kaminskaya J., Abdullayev R., Popov E. Protective metabolic reactions in pulmonary sarcoidosis. Eur. Resp. J. 2003, v.22, Suppl.45, p.265s (NP1735); 12. Moller D. R. Treatment of sarcoidosis - from a basic science point of view - J. Intern. Med., 2003, v.253, N.1-P, p.31-40; 13. Paramothayan S, Jones P. W. Corticosteroid therapy in pulmonary Sarcoidosis - J. Am. Med. Assoc. 2002, v.287, p.1301-1307; 14. Rizzato G., P. Fraioli and L. Montemurro, 1995. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. Thorax 50: 555-559; 15. Rizzato G., and P. Colombo, 1996. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 13: 167-172; 16. Rizzato G. and L. Montemurro, 1994. The locomotor sys-

tem. In D. James, editor. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Marcel Dekker, New York. 349-373; 17. Sartoris D. J., Resnick D., Resnick C. Yaghmai I. 1985. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Semin. Roentgenol. 20: 376-386.

#### **SUMMARY**

#### ***Significance of clinical and X-Ray tomographic investigations in diagnostic of respiratory organs sarcoidosis***

***N.Rzayeva, F.Agayev, I.Mustafayev***

*Sarcoidosis is disease with the unknown reason of occurrence and progressing. A research objective is studying of the significance of clinical and X-ray tomographic investigations in diagnostics of intrachest sarcoidosis. Materials of negotiability to Scientific Research Institute of Lung Diseases for 2005-2010 are used. Statistical results are presented.*

Поступила 30.11.2010

# ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

## К 45-ТИ ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ПЕРВОГО ЦИТОКИНА

### ЦИТОКИНЫ КАК ЭФФЕРЕНТНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК

Концепция о цитокинах, сформировавшаяся в иммунологии на протяжении последней трети XX в, ныне является одним из важных разделов общей теории регуляции функций биологических систем и широко используется за пределами иммунологии. Продолжающиеся интенсивные и многоплановые исследования, посвященные всестороннему изучению цитокинов, с одной стороны, вносят все больше понимания о соотношении структуры и функций цитокинов, с другой - резко увеличивают объем информации до такой степени, что ее целостное осознание становится все труднее и труднее.

Учитывая последнее обстоятельство и все возрастающий интерес к цитокинам, мы поставили перед собой цель в небольшом очерке в самых общих чертах представить читателю сведения о наиболее существенных этапах более, чем полувекового развития представления о цитокинах и отразить современные взгляды на их роль в теоретической и клинической медицине.

Обращая взгляд в прошлое, следует отметить, что предположение о способности лейкоцитов вырабатывать биологически активные вещества, влияющие на развитие гиперчувствительности замедленного типа (т.е. по сути, на иммунологические реакции) высказывались еще в 20-30-е гг XX в.

Так, в 1922 г П.Холст отметил, что после добавления туберкулина в кровь человека в ней происходило снижение подвижности лейкоцитов. В 1926 г американцы Г.Цинссер и Т.Темайя, воспроизводя феномен аллергии к туберкулину у животных, показали, что продукты жизнедеятельности активированных лейкоцитов способны изменять функциональное состояние эндотелиоциты. И, наконец, в 1932 г американцы А.Рич и М.Люис показали, что туберкулин *in vitro* подавляет подвижность клеток эксплантов тканей, полученных у иммунизированных им животных. Результаты этих наблюдений, позволяли предполагать, что туберкулин стимулирует выработку клетками крови вещества, подавляющего миграцию лейкоцитов, но не раскрыли природу и значение веществ, влияющих на развитие иммунологических реакций.

Высказано мнение о том, что началом "предыстории" изучения цитокинов следует считать исследования, проведенные в 40-е гг XX в. В этой связи уместно

вспомнить два научных направления, развитие которых в дальнейшем способствовало открытию цитокинов.

Первое из них было связано с изучением возможности применения бактериальных препаратов для лечения онкологических больных и исходило из опубликованных еще в начале XX в данных о том, что развитие бактериальной инфекции у онкологических больных иногда приводило к регрессии или даже к исчезновению опухолей.

В 1903 г американский хирург У.Коли сообщил о том, что регрессию опухолей могут вызвать не только живые, но и убитые микроорганизмы и привел наблюдения по применению им приготовленных из инактивированных бактерий "вакцин" для лечения рака. И хотя в части случаев после введения таких "вакцин" (известных под названием "токсинов Коли") у пациентов повышалась температура, а опухоли уменьшались в размерах или даже исчезали, результаты их применения другими врачами, оказались плохо воспроизводимыми и этот метод лечения онкологических больных не получил признания.

Позднее, уже в 30-е годы XX в итальянский врач Э.Центанни, вводя онкологическим больным плевральную жидкость от пациентов с пневмонией, вызванной грамотрицательными бактериями, в нескольких случаях наблюдал регрессию опухолей. Тогда он высказал гипотезу о том, что токсины этих бактерий индуцируют выработку в организме эндогенного вещества, вызывающего регрессию опухоли.

В 1943 г группа американских ученых из Национального института рака, изучая возможность использования для лечения онкологических больных выделенного в 1933 г французским бактериологом А.Буавеном соматического антигена грамотрицательных бактерий, установила, что его биологически активным компонентом является липополисахарид (ЛПС).

Ими было показано, что ЛПС обладает выраженной токсичностью (отсюда и его второе название - эндотоксин) и выраженной пирогенностью. Более того, выяснилось, что хотя введение ЛПС животным с опухолями вызывало некроз опухолей, это вещество не оказывало влияния на культивируемые *in vitro* опухолевые клетки. Последнее обстоятельство указывало на то, что спо-

способностью вызывать некроз опухолей обладает не сам ЛПС, а какое-то вещество, которое образуется в организме, при воздействии на него ЛПС.

И хотя это вещество не было идентифицировано и выделено в чистом виде, ученым удалось показать, что его появление в организме животных сопровождалось развитием у них кахекии - в силу последнего это вещество провизорно назвали "кахектином".

Второе направление исследований, косвенно связанное с историей открытия цитокинов, было связано с выяснением механизмов патогенеза лихорадки и гипертермии. Их предтечей стало сообщение, изучавшего причины лихорадки, физиолога М.Менкинса, который еще в 1943 г высказал предположение о том, что лейкоциты могут продуцировать некое пирогенное вещество, названное им "пирексином".

В 1955 г американские исследователи Э.Аткинс и У.Вуд обнаружили в крови кроликов с лихорадкой циркулирующий пирогенный фактор, названный ими "эндогенным пирогеном". Эти же ученые, на модели лихорадки, индуцированной этим пирогеном, впервые обнаружили противовоспалительное действие кортизона. Через 5 лет Дж.Фесслер продемонстрировал, что моноциты человека, мыши и кролика в культуре *in vitro* действительно продуцируют вещество, подобное тому, которое ранее Аткинс и Вуд назвали "эндогенным пирогеном".

Однако все приведенные выше данные не получили теоретического обобщения, а систематическое изучение секреторной функции клеток, участвующих в иммунологических реакциях и, главное, осознание значения этого процесса началось лишь в самом начале 60-х гг XX в, после того, как были доказана определяющая роль лимфоцитов в формировании иммунного ответа (Дж.Гоуэнс, 1958) и установлена роль тимуса, как центрального органа иммунной системы (Дж.Миллер, Р.Гуд, 1961) [Биомедицина, 2008, N.1, с.55].

К этому моменту и вскоре после него был описан целый ряд иммунологических феноменов, которые свидетельствовали о том, что формирование иммунологических реакций представляет собой весьма сложный комплекс соподчиненных между собой процессов, в которых одновременно участвуют несколько различных клеток иммунной системы. Данный факт требовал признания того, что последовательное и строго упорядоченное течение этих процессов возможно лишь при условии, если между лимфоцитами и другими клетками иммунной системы поддерживается тесная функциональная взаимосвязь и "оперативный обмен информацией" об участвующих в этих реакциях антигенах и степени активности взаимодействующих клеток (в конце 60-х гг XX в реализацию такой связи называли "кооперацией иммуноцитов").

В 1963 г Я.Швейцер и И.Иохановский с определенностью высказали мысль о том, что такая связь между клетками иммунной системы реализуется за счет способности этих клеток вырабатывать растворимые (гуморальные) факторы, способные воздействовать и активировать другие иммунокомпетентные клетки - такие

факторы они назвали "медиаторы клеток иммунной системы".

Вскоре, начиная с середины 60-х гг прошлого века реальность существования таких медиаторов получила убедительное подтверждение в целом ряде наблюдений разных ученых, документировавших те или иные биологические (не только иммунологические) эффекты этих веществ. Так, хронологически первым веществом, позднее отнесенным к числу цитокинов, оказался интерферон, обнаруженный А.Айзексом и Дж.Линденманом в 1957 г и детально изученный в начале 60-х гг [Биомедицина, 2004, N.2, с.42].

Учитывая, что число гуморальных факторов, вырабатываемых иммуноцитами и влияющих на активность других иммуноцитов, идентифицированных в последующий 20-ти летний период составило несколько десятков, ниже мы остановимся лишь на открытиях, ознаменовавших только начало этого периода.

Начнем с того, что еще в 1958 г Б.Ваксман и М.Мэ-толтски, повторив опыт Рича и Левиса (1932), убедились в том, что в культуре лейкоцитов, сенсibilизированных туберкулином, появляется некое вещество, замедляющее процесс миграции макрофагов - ученые предположили, что это вещество вырабатывают лимфоциты, активированные воздействием на них антигена.

В 1966 г изучавшие механизмы гиперчувствительности замедленного типа Б.Блум и Б.Беннет и независимо от них Дж.Дэвид, воспользовавшись разработанным в 1962 г М.Джорджем и Дж.Вофамом капиллярным методом для оценки миграции макрофагов, показали, что участвующие в иммунологических реакциях лимфоциты, продуцируют не являющийся антителами низкомолекулярный белок, который замедлял подвижность макрофагов. Сегодня считается, что этот белок, названный "фактором ингибирования миграции макрофагов" (MIF), оказался первым из открытых в дальнейшем медиаторов, обеспечивающих близкоклеточное взаимодействие иммуноцитов.

В период 1965-1966 гг Д.Плузник и Л.Сакс, а также Т.Брэдли и Д.Метколф в культурах, поддерживаемых в полужидком агаре идентифицировали медиаторы, стимулирующие "созревание" клеток-предшественниц гранулоцитов и макрофагов и назвали их "факторами роста", обозначив их используемыми и сегодня аббревиатурами - G-CSF и GM-CSF. Ныне эти вещества включены в группу гематопоэтических факторов роста.

В 1967 г Р.В.Петров и Л.С.Сеславина описали феномен взаимодействия лимфоцитов с кроветворными стволовыми клетками, сопровождающийся инактивацией чужеродных стволовых клеток и изменением направления дифференцировки генетически тождественных клеток.

Вскоре после открытия способности Т-лимфоцитов оказывать на течение иммунологических реакций супрессорный эффект и идентификации субпопуляции супрессорных Т-клеток, в 1968 г А.Хоручи и Б. Ваксман выдвинули гипотезу о том, что Т-клеточной супрессорный механизм связан с выработкой Т-супрессорами медиатора, который в 1974 г Р.Рич и К.Пирс назвали

"супрессором иммунного ответа".

В 1969 г П.Уорд и его коллеги идентифицировали еще один иммуномедиатор, выделяемый активированными лимфоцитами и способный стимулировать хемотаксис макрофагов. Он был назван "фактором хемотаксиса макрофагов" (MCF) и оказался первым представителем позднее выделенной группы, так называемых, хемокинов. Через 2 года С.Кохен и П.Уорд описали еще один хемокин - фактор хемотаксиса эозинофилов.

Учитывая возрастающее число идентифицируемых иммуномедиаторов, еще в 1969 г медиаторы, выделяемые лимфоцитами, Д.Дюмон и коллеги предложили объединить под общим названием "лимфокины". Соответственно, медиаторы, продуцируемые моноцитами/макрофагами стали называть "монокинами".

На основе открытой способности иммуноцитов вырабатывать и распознавать лимфокины и монокины, выполняющие функции иммуномедиаторов, инициирующих то или иное изменение функционального состояния клеток началось формирование концепции о механизмах кооперации клеток иммунной системы и регуляции их функций - в 1969 г А.Ройт, М. Баренбаум и Р.В.Петров разработали общую схему клеточной кооперации инициирования иммунного ответа.

70-е гг XX в ознаменовались открытием целого ряда новых лимфокинов и монокинов, очисткой их природных молекул и всесторонней характеристикой их биологического действия. Среди них были молекулы, стимулирующие рост и функциональную активность Т-, В-лимфоцитов и других типов лейкоцитов.

В 1974 г в лаборатории Стенли Кохена было обнаружено, что клетки почки зеленой обезьяны, инфицированные вирусом SV40, вырабатывают фактор, идентичный ранее описанному медиатору MIF. Это указывало на то, что способность секретировать влияющие на активность других клеток медиаторы могут не только иммуноциты, но и клетки иного гистогенеза. С учетом этого обстоятельства, Кохен для обозначения таких медиаторов предложил термин "цитокины".

В 1975 г американцы Э.Карсуэлл, Л.Олд и Р.Кэссэл идентифицировали в крови мышей, сенсibilизированных вакциной БЦЖ и реактивированных введением бактериального ЛПС, белок, вызывавший геморрагический некроз некоторых опухолей. Этот белок, названный "фактором некроза опухоли" (ФНО), вырабатывался моноцитами и макрофагами мышей, активированными ЛПС и по свойствам оказался идентичным "кахектину", описанному еще в середине 40-х гг XX в.

Вскоре был выделен еще один белок, вырабатываемый Т-лимфоцитами и близкий к ФНО по структуре и способности вызывать некроз опухолей, но отличающийся от ФНО по другим проявлениям биологической активности в организме - его называли лимфоцитоксином.

Позднее белок, продуцируемый моноцитами/макрофагами, т.е. кахектин, был назван ФНО-альфа, а белок, вырабатываемый Т-лимфоцитами был назван ФНО-бета.

В 1976 г американцы Д.Морган, Ф.Рузетти и Р.Гал-

ло в супернатанте смешанной культуры лейкоцитов идентифицировали медиатор, вызывающий бластную трансформацию Т-лимфоцитов и назвали его фактором роста Т-клеток (TCGF). Впоследствии этот медиатор получил название интерлейкина-2 (ИЛ-2).

В 1977 г Ч.Динарелло и его сотрудники получили препарат медиатора, на существование которого в 1972 г указывали И.Джерай и Б.Ваксман, обнаружившие, что моноциты/макрофаги при контакте с антигеном выделяют белок, обладающий митогенной активностью в отношении Т-лимфоцитов и способностью индуцировать развитие острой фазы воспаления. Было установлено, что введение этого медиатора вызывает лихорадочную реакцию - в силу этого и в противовес бактериальному ЛПС, считавшемуся "экзогенным пирогеном", его называли "эндогенным пирогеном", а позднее интерлейкином-1 (ИЛ-1)

Заметим, что предложенный П.Арденем термин "интерлейкины" (т.е. медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами), в 1978 г был принят на одном из международных симпозиумов по иммунологии для более конкретного обозначения медиаторов, продуцируемых макрофагами и Т-лимфоцитами и влияющих на рост и дифференцировку Т-лимфоцитов и ряда других лимфоидных клеток. Этот термин до настоящего времени широко применяется для обозначения более, чем 20 иммуномедиаторов, на индивидуальность которых указывают номера, присваиваемые им в хронологическом порядке по мере их идентификации.

Итак, к началу 80-х гг было открыто более десятка иммуномедиаторов с различной биологической активностью - становилось все очевиднее, что существуют несколько различных групп этих веществ, биологические эффекты которых выходили далеко за пределы иммунной системы - в силу этого для их обобщенного обозначения стал все чаще использоваться унифицированный термин "цитокины" (ЦК), наиболее точно отражающий их биологическую сущность даже с позиции современных знаний.

Надо особо отметить, что 80-е гг минувшего века были периодом не только идентификации новых веществ, относящихся к ЦК, но и углубленного и всестороннего исследования свойств ранее открытых ЦК и их рецепторов. Последнее стало возможным благодаря тому, что в этот период в иммунологии, наряду с иммунохимическими и биохимическими методами, стали применяться молекулярно-генетические методы и генетический анализ.

В этот же период были получены данные о том, что продуцентами ЦК могут быть и эндотелиальные клетки, причем вырабатываемые ими ЦК участвуют в регуляции процессов гемопоэза, хемотаксиса лейкоцитов, дифференцировке иммунокомпетентных клеток, синтезе белков острой фазы воспаления и др. Проведение экспериментов на трансгенных мышах и на мышах с "нокаутом" определенных генов позволило идентифицировать гены многих ЦК и определить их хромосомную локализацию у мышей, а затем и у человека.

Внедрение в иммунологию клонирования генов

иммуноактивных веществ в прокариотных клетках позволило осуществить клонирование генов интерферона мыши и человека, а вслед за этим и генов некоторых других ЦК - это позволило получать большие количества рекомбинантных молекул аналогов ЦК, полностью повторяющих биологические свойства природных молекул ЦК.

Исключительно важным практическим итогом разработки этих технологий стало клиническое применение рекомбинантных интерферонов для лечения вирусного гепатита и лейкозов и рекомбинантного интерлейкина-2 - для лечения некоторых онкологических заболеваний.

Дальнейшее изучение цитокиновой регуляции иммунной системы уже в начале 90-х гг. прошлого века позволило установить, что в ее основе лежат паракринные и аутокринные механизмы. Вскоре была открыта сложная (субъединичная) структура рецепторов ЦК и началось формирование понятия "цитокиновая сеть".

Итак, уже к концу XX в. было выделено и детально изучено около тридцати ЦК, хотя к этому моменту были документированы биологические эффекты около сотни индивидуальных веществ, относящихся к группам разных ЦК, поскольку некоторые из их групп (ФНО, интерлейкины и интерфероны) насчитывают десятки различных молекул, обладающих свойствами ЦК.

К этому времени перечень биологических свойств, сближающих ЦК, относящиеся к разным группам, был значительно пополнен. Ниже мы назовем лишь те общие, присущие всем ЦК, свойства, которые в комплексе характеризуют их, как особые регуляторные вещества. Наличие этих свойств позволяет объединять ЦК как элементы единой и самостоятельной системы регуляции.

Во-первых, все ЦК представлены молекулами полипептидов или гликолизированных белков с массой от 5 до 50 килодальтон, кодируемыми определенными генами клеток-продуцентов - экспрессия этих генов приводит к синтезу молекул ЦК и их "выходу" из клеток-продуцентов во внеклеточное пространство.

В некоторых случаях образовавшиеся молекулы ЦК, будучи связанными с мембранами клеток-продуцентов, остаются на поверхности этих клеток, но обладают тем же спектром биологической активности, который характерен для свободных молекул ЦК.

Приходя в непосредственный контакт с другими клетками (клетками-мишенями), свободно циркулирующие молекулы ЦК или молекулы ЦК, ассоциированные с мембранами клеток-продуцентов, связываются с их определенными мембранными структурами, выполняющими функцию рецепторов соответствующих ЦК.

Это ведет к формированию в рецепторах информационного импульса, который посредством той или иной биохимической системы внутриклеточной сигнализации передается к ядру. Импульсы, достигшие ядра, "включают" в клетках-мишенях экспрессию определенных генов или активируют продукты их трансляции. Итогом этого процесса становятся обусловленные ЦК упорядоченные изменения в клетках-мишенях харак-

тера, направленности и интенсивности ряда биохимических реакций и развитие определенных сдвигов метаболизма и направленной перестройки их жизнедеятельности.

Таким образом, вырабатываясь одними клетками и воздействуя на другие клетки, молекулы ЦК осуществляют передачу информационных импульсов от первых клеток к последним. Переноса такие импульсы, ЦК обеспечивают процессы межклеточной коммуникации и выполняют регуляторную функцию. При этом, один и тот же ЦК может продуцироваться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток, расположенными в разных органах.

Во-вторых, чувствительность клеток к действию ЦК всецело определяется наличием на их поверхности рецепторов ЦК, отличающихся высокими специфичностью (селективностью связывания с ЦК) и аффинностью. Каждый ЦК имеет свой рецептор, хотя отдельные ЦК могут действовать на клетку-мишень посредством рецепторов других ЦК.

Существует несколько типов структурной организации рецепторов ЦК, причем эти рецепторы могут существовать не только в форме мембранной структуры, но и в форме отдельных молекулярных комплексов, называемых "растворимой формой рецептора" и сохраняющих способность связывать ЦК (и их антагонисты).

В-третьих, действие ЦК на клетки-мишени может реализовываться посредством одного из "внеклеточных" путей: 1) паракринным путем, при котором действие направлено на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента ЦК и 2) эндокринным путем, когда ЦК переносятся с током лимфы или крови к клеткам-мишеням, расположенным на больших расстояниях от клеток-продуцентов (в этом случае действие ЦК напоминает действие гормонов).

В то же время, действие ЦК может осуществляться и внутриклеточным путем - в этом случае говорят о аутокринном пути действия: действие ЦК, образовавшегося в клетке-продуценте направлено по отношению к этой же клетке, т.е. клетка является одновременно как продуцентом, так и мишенью действия ЦК.

В-четвертых, продукция ЦК является индуцибельным процессом - для его "запуска" необходима индукция экспрессии их генов. Без такой индукции большинство ЦК не синтезируются, хотя некоторые ЦК постоянно продуцируются иммунными клетками в минимальных (регуляторно-физиологических) количествах, которые и определяются в биожидкостях и, в том числе, в сыворотке крови у здоровых лиц. Вместе с тем, ЦК могут действовать в очень низких концентрациях.

Это касается тех ЦК, которые непосредственно участвуют в регуляции различных этапов нормального гемопоэза и иммунопоэза, либо лишь на определенных этапах онтогенеза организма и его клеток (созревание и миграция лимфоидных предшественников из костного мозга, закладка органов иммунной системы и др.).

Вне фазы развития иммунного ответа иммунные клетки также вырабатывают цитокины, однако без внешней стимуляции (воздействие антигенов или других чу-

жеродных веществ) цитокины реализуют свои функции на минимальном уровне, обеспечивая лишь постоянную готовность иммунцитов к развитию адекватного иммунного ответа.

Синтез большинства ЦК начинается в процессе развития воспалительной реакции или/и формирования иммунного ответа. ЦК синтезируются через короткий промежуток времени после воздействия индукторов - от нескольких минут до нескольких часов.

Сильными индукторами синтеза ЦК являются компоненты стенок бактерий: ЛПС, пептидогликаны и мурамилдипептиды. Весьма значимым фактором индукции синтеза ЦК может стать и воздействие на клетки других ЦК.

Торможение и прекращение синтеза ЦК происходит за счет разнообразных механизмов ауторегуляции и существования отрицательных обратных связей, опосредуемых простагландинами, кортикостероидными гормонами и другими факторами.

В-пятых, ЦК отличаются плеiotропностью биологического действия и один и тот же ЦК может действовать на многие типы клеток, вызывая различные эффекты в зависимости от вида клеток-мишеней.

Классическими примерами этой особенности ЦК могут стать те эффекты, которые могут проявлять ИЛ-1 и ФНО. Так, ИЛ-1, с одной стороны, активирует пролиферацию Т-клеток и способствует пролиферации В-клеток и усилению синтеза антител, а также совместно с колониестимулирующим фактором, стимулирует пролиферацию предшественников гемопоэза в костном мозге. С другой стороны, ИЛ-1 может стимулировать не только синтез белков острой фазы воспаления и адгезию лейкоцитов к эндотелию, но и вызывать лихорадку, анорексию, вазодилатацию/гипотензию при септическом шоке и ряд других системных эффектов. По числу свойственных ему биологических эффектов, ИЛ-1 весьма близок к ФНО и отличается от последнего лишь отсутствием способности прямо подавлять пролиферацию лимфоцитов и активировать нейтрофилы.

Среди биологических эффектов, которые ЦК могут оказывать на клетки следует назвать индукцию и торможение пролиферации, дифференцировку, миграцию и функциональную активность клеток-мишеней.

Конкретный биологический эффект воздействия того или иного ЦК зависит от того, посредством какой из внутриклеточных систем сигнал от рецептора передается к ядру, что в итоге, предопределяется особенностями конкретных клеток-мишеней. Кроме того, ЦК могут прямо и опосредованно (через другие ЦК) влиять и на режимы апоптоза, будучи способными как "включать", так и тормозить апоптоз клеток-мишеней.

И, наконец, в-шестых, биологическое действие большинства ЦК отличается от действия любых других медиаторов и гормонов несколькими особенностями, присущими только ЦК: 1) для ЦК характерна взаимозаменяемость биологического действия, а разные ЦК могут вызывать один и тот же или сходный биологический эффект; в то же время один и тот же ЦК способен оказывать разнонаправленное действие в зависимости от

его концентрации, свойств специфического рецептора клетки и ее функциональной активности; 2) разные ЦК могут вызывать дублирующие и перекрывающиеся биологические эффекты; 3) действие ЦК кратковременно - передав соответствующий "сигнал" клетке, они чрезвычайно быстро разрушаются или выводятся из организма, что позволяет быстро изменять характер и направленность регуляторного воздействия ЦК на иммунциты и другие клетки; 4) действие ЦК может индуцировать или же, реже, подавлять синтез других ЦК и даже свой собственный синтез и 5) цитокиновая регуляция тех или иных функций клеток осуществляется на основе поддержания сбалансированности и динамического равновесия между пулами молекул ЦК, альтернативных по направленности биологической активности.

Изначально разработке номенклатуры и унификации классификации ЦК препятствовало разнообразие биологических свойств этих веществ - вновь идентифицированные ЦК обозначались произвольными терминами. К примеру, один из гемопоэтических факторов, которые сегодня обозначаются символом "CSF", открывшими его авторами был назван "интерлейкином-3". Именно поэтому современная классификация ЦК представляет собой "смесь" первоначальных по тест-системе, в которой открыли тот или иной ЦК и "интерлейкинов", но без четких правил отнесения к той или иной рубрике.

Поэтому было предложено выделить 7 групп (семейств) ЦК, каждая из которых обладает сходными биологическими свойствами: 1) интерфероны (ИФН); 2) колониестимулирующие факторы (CSF), индуцирующие пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц различных ростков гемопоэза на разных этапах их созревания; 3) хемокины (хемотактические) ЦК, обеспечивающие активацию миграции разных типов лейкоцитов и некоторых других клеток; 4) трансформирующие факторы роста; 5) группа фактора некроза опухолей (ФНО); 6) интерлейкины со сложившимися исторически порядковыми номерами и 7) прочие молекулы, обладающие свойствами ЦК.

При этом, группу интерлейкинов нередко подразделяют на "провоспалительные ЦК", факторы роста и дифференцировки лимфоцитов, отдельные регуляторные ЦК.

Вместе с тем, функциональные различия между ЦК из разных групп являются относительными, поскольку функции одних ЦК в определенной степени могут дублироваться и перекрываться функциями других ЦК. В составе этих групп отмечаются синергические или антагонистические эффекты разных ЦК - одни ЦК способны оказывать усиливающее или, реже, угнетающее влияние на выработку других ЦК. Способность одних ЦК индуцировать продукцию других ЦК предопределяет каскадный характер действия ЦК.

Способность практически всех иммунцитов и многих других клеток организма вырабатывать ЦК и, в то же время, воспринимать регуляторные "сигналы", приносимые к ним ЦК, "превращает" эти клетки в элементы единой системы, поддающейся внешней регу-

ляции.

В то же время в регуляции функций этой системы, наряду с самими ЦК, принимают участие другие молекулы, в том числе антагонисты рецепторов ЦК, растворимые рецепторы ЦК, антитела к ЦК, ингибиторные белки и другие.

Надо специально отметить, что ЦК участвуют в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функционирования различных типов клеток в эмбриогенезе и постнатальном периоде. В то же время, с современных позиций наиболее значимым считается непосредственное участие ЦК в регуляции процессов гемопоэза (эритропоэза, миеломоноцитопоэза и лимфопоэза) и иммунопоэза, а также в процессах формирования защитных реакций, направленных на восстановление нарушенного структурно-метаболического гомеостаза.

В первую очередь ЦК принадлежит важная роль в обеспечении позитивной и негативной регуляции реакций, лежащих в основе: 1) воспаления; 2) врожденного (антиген-независимого) иммунитета и 3) приобретенного (антиген-зависимого) иммунитета - ЦК регулируют характер, амплитуду и продолжительность воспалительных и иммунологических реакций.

Регулирующее влияние ЦК на эти реакции осуществляется по реципрокному типу - поэтому условно выделяют ЦК, как повышающие, так и понижающие интенсивность этих реакций. Именно в силу этого, наряду с провоспалительными ЦК, стимулирующими указанные реакции, условно выделяют и группу "противовоспалительных" ЦК. Считается, что именно спектр и соотношение уровней различных ЦК, а также интенсивность их выработки, в итоге, определяют не только характер и направленность, но и эффективность этих защитных реакций.

ЦК играют исключительно важную роль в инициации и развитии воспалительных реакций как на локальном, так и системном уровнях.

Локальные воспалительные реакции формируются в ответ на повреждение тканей и/или проникновение в них патогенных агентов, сопровождаются классическими проявлениями воспаления и протекают с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителиев. Их основными участниками являются ЦК, которые продуцируются в зоне воспаления макрофагами. Эти ЦК вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности.

Это ведет к выбросу низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины и др., отвечающих за развитие воспалительной реакции в полном объеме. Хемокины усиливают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления и вместе с другими ЦК увеличивают их функциональную активность. Одновременно провоспалительные ЦК активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, обеспечивающих заживление повреждения и восстановление целостности ткани.

Таким образом, ЦК ответственны практически за все последовательные этапы развития адекватных защитных реакций на местном уровне, где бы ни развивалась воспалительная реакция.

Не менее важная роль ЦК принадлежит и в формировании защитных реакций на системном (организменном) уровне, развивающихся в случае неспособности местной воспалительной реакции локализовать патологический процесс. В этих случаях синтез ЦК возрастает и они попадают в кровяное русло, а их действие начинает проявляться на системном уровне. Это отражает развитие комплекса системных реакций воспаления или его острой фазы на уровне организма, на протяжении которой провоспалительные ЦК оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции гомеостаза.

Одно из первых проявлений системной реакции воспаления связано с действием ЦК на терморегуляторный центр гипоталамуса, что ведет к подъему температуры тела. Влияние ЦК на кроветворную систему ведет к гиперлейкоцитозу, что обеспечивает повышение резистентности организма к инфекции. Действие же ЦК на систему свертывания крови направлено на гиперкоагуляцию, которая необходима как для остановки кровотечения, так и для прямого блокирования патогена. В печени под влиянием ЦК увеличивается синтез острофазовых белков и компонентов системы комплемента, но снижается синтез альбумина. Иначе говоря, на уровне регуляции экспрессии отдельных генов ЦК направляют энергетические потоки в сторону обеспечения, в первую очередь, условий для развития защитных реакций.

Здесь же надо отметить, что поскольку гиперпродукция ЦК может послужить причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока, повышение их уровня в крови сразу вызывает усиление синтеза рилизинг-факторов гипоталамуса и стимуляцию продукции гормонов клетками коры надпочечников. Это ведет к увеличению синтеза стероидных гормонов, которые блокируют синтез ЦК, предотвращая превышение их уровней предельных значений. Это демонстрирует механизм отрицательной обратной связи для контроля гиперпродукции ЦК.

Иначе говоря, характер действия ЦК в организме зависит от их уровня: в низких концентрациях они регулируют развитие локального воспаления, более высокие их дозы вызывают развитие системной воспалительной реакции, но патологически высокие концентрации ЦК приводят к состоянию септического шока и гибели организма.

Цитокиновая регуляция процессов врожденного иммунитета состоит в способности ЦК прямо модулировать функциональную активность эффекторных иммунных клеток этого звена иммунной системы (макрофагов, нейтрофилов и естественных киллерных клеток) и опосредованно влиять на активность гуморальных факторов, принимающих участие в антиген-независимых иммунологических реакциях.

В то же время, изначально будучи составной

частью системы гуморальной регуляции врожденного иммунитета и не обладая антигенной специфичностью действия, ЦК принимают прямое участие в регуляции многих реакций приобретенного иммунитета.

Действуя на Т- и В-лимфоциты, ЦК стимулируют антиген-зависимые процессы в иммунной системе. Они включаются практически во все звенья иммунологической защиты (в презентацию антигенов, дифференцировку клеток костного мозга, рекрутирование/активацию клеток, пролиферацию и функциональную активацию лимфоцитов, экспрессию молекул адгезии, селекцию антиген-специфических лимфоцитов, продукцию антител и др.) и принимают непосредственное участие в регуляции интенсивности и продолжительности иммунного ответа.

Цитокиновая регуляция развития как клеточного, так и гуморальных иммунологических реакций основана на поддержании сбалансированного равновесия между продукцией альтернативных по биологическому действию ЦК. При этом, характер течения этих реакций зависит от особенностей динамики во времени соотношения уровней провоспалительных и противовоспалительных ЦК.

Заметим, что участие ЦК в формировании приобретенного иммунитета начало раскрываться в конце 80-х гг XX в, когда выяснилось, что популяция Т-хелперных лимфоцитов (CD4+клеток) - основных участников антиген-зависимых иммунных реакций, гетерогенна по составу. В частности, еще в 1986 г американцы Т.Мосманн, Г.Шеврински и М.Бонд показали, что популяция этих клеток у крыс представлена двумя субпопуляциями лимфоцитов, отличающимися лишь по спектру продуцируемых ими ЦК - эти клетки были названы Т-хелперами 1-го и 2-го типов и обозначены как Th1- и Th2-лимфоциты.

Оказалось, что факторами, предопределяющими дифференцировку этих клонов Т-хелперных лимфоцитов, являются дозы антигенов и особенности микроокружения зон, в которых происходит созревание этих иммуноцитов.

ЦК, продуцируемые Th1-клетками усиливали экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, которые необходимы для представления антигена, а также способствуют дальнейшей дифференцировке и пролиферации Т-цитотоксических лимфоцитов. Цитокины же, ассоциированные с функцией Th2-клеток, наоборот играли роль медиаторов дифференцировки и пролиферации В-лимфоцитов.

При этом продукты Th1- и Th2-клеток негативно влияют на активацию противоположных клонов, а избыточная активация одного из типов этих клонов может направить иммунный ответ лишь преимущественно по одному из двух вариантов развития - либо по клеточному, либо по гуморальному.

Уже в начале 90-х гг XX в было показано, что такая же гетерогенность присуща и Т-хелперам у человека. Оказалось, что Th1- и Th2-лимфоциты у человека отличаются не только по продуцируемым ими ЦК, но и по роли в стимулировании развития иммунного ответа по

клеточному или гуморальному типу: если активация Th1-клеток ведет к стимуляции, главным образом, тех элементов иммунной системы, которые отвечают за развитие клеточного типа ответа, то активация Th2-клеток стимулирует преимущественно гуморальное звено иммунитета и аллергические реакции.

При несостоятельности Th1-клеточного ответа происходит распространение повреждений и присоединение Th2-клеточного ответа. В свою очередь Th2-клетки способны ограничить неадекватный Th-клеточный ответ и с этих позиций являются частью супрессорного механизма, предотвращающего чрезмерную интенсивность Th1-клеточного ответа.

Условием формирования полноценного иммунного ответа является сбалансированное функционирование тех субпопуляций Т-хелперов, которые обеспечивают адекватную реакцию; в противном случае инфекционный процесс может переходить в хронический с длительной персистенцией возбудителя.

Хроническая несбалансированность активации этих клонов приводит к развитию иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии или аутоиммунитета. Считается, что выраженность аллергических реакций обусловлена преимущественной активацией Th2-клеток, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5, которые стимулируют синтез антител класса IgG1 и особенно IgE, играющего решающую роль в развитии аллергических реакций.

И хотя в конце 90-х гг XX в было установлено, что у человека существует небольшой по численности клон Т-хелперов, продуцирующих одновременно ЦК как 1-го, так и 2-го типа, открытие роли ЦК в регуляции реакций приобретенного иммунитета имело важное научно-практическое значение.

Изложенное демонстрирует то, что на уровне иммунной системы ЦК играют важную роль в формировании реакций как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Более того, они обеспечивают интеграцию этих механизмов и их преемственную взаимосвязь.

На уровне организма ЦК осуществляют связь иммунной системы с нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Иначе говоря, система ЦК выступает в роли той организующей системы, которая формирует и регулирует формирование всего комплекса защитных реакций организма.

Это позволяет рассматривать ЦК как своеобразные "управляющие" эфферентные элементы единой системы "унифицированной" регуляции жизнедеятельности клеток не только иммунной системы, но и большинства других клеток организма. Это, в свою очередь, позволяет выделить ЦК в одну из самостоятельных систем регуляции основных функций организма, существующую наряду с нервной и эндокринной системами регуляции и связанную, в первую очередь, с поддержанием гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей. В этом смысле значение ЦК выходит далеко за границы их чисто иммуномедиаторной функции

и приобретает системный характер.

Завершая наш очерк, нельзя не коснуться двух практических аспектов использования современной концепции о роли ЦК.

Во-первых, за истекшее десятилетие был получен большой массив информации, отражающей характер изменений уровней ЦК при целом ряде заболеваний и патологических состояний. Это создало вполне реальные предпосылки для внедрения в клинику комплекса методов оценки продукции, по крайней мере, ключевых ЦК и "ответчаемости" на них.

Учитывая исключительно важную роль ЦК в регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета, можно ожидать, что применение этих методов в клинической практике позволят установить конкретные уровни дефектов в функционировании иммунной системы. Наличие же информации о цитокиновом "статусе" конкретного пациента позволит не только приблизиться к пониманию истинных причин дисфункции иммунной системы, но и рационально использовать возможности иммунотерапии у различных контингентов больных.

Во-вторых, в настоящее время ЦК находят все более широкое применение в клинической практике для лечения иммунодефицитных и различных инфекцион-

ных и онкологических заболеваний. На основе природных и рекомбинантных ЦК и их рецепторов создан целый ряд лекарственных препаратов.

Ныне используются 3 основных варианта клинического применения таких препаратов: 1) введение в организм ЦК для усиления действия эндогенных ЦК или восполнения их дефицита в организме; 2) генотерапия онкологических заболеваний, осуществляемая путем введения генов ЦК в опухолевые клетки для усиления их иммуногенности и повышения интенсивности воспалительной реакции в области опухоли и иммунного отторжения опухоли и 3) "антицитокиновая" терапия, направленная на удаление или блокирование действия эндогенных ЦК с использованием специфических ингибиторов, растворимых рецепторов или моноклональных антител к определенным ЦК.

Можно не сомневаться, что дальнейшее углубление знаний о механизмах действия разных ЦК и особенностях изменения цитокинового статуса позволит не только расширить спектр показаний к применению этих лекарственных препаратов, но и повысить эффективность их клинического применения.

*М.К.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*