

СОДЕРЖАНИЕ

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 4, 2018 г.

Обзоры и проблемные статьи

Ф.Р.Гаджиева

Роль вагинального микробиома и его нарушений в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пuerперия.....3

Оригинальные статьи

А.Р.Джафарова, Р.Н.Гусейнова, А.Р.Ализаде, Л.К.Ибрагимова

Микроскопические особенности слизистой оболочки полости рта при болезни Бехчета.....7

И.Д.Алиева

Современная характеристика уровня и структуры осложнений сахарного диабета10

Г.И.Алиева, Я.З.Гурбанов, В.А.Мирзаде, Л.В.Джаббарлы

Проблема несогласованности результатов ЭКГ-тестов для оценки состояния парасимпатической иннервации у больных сахарным диабетом типа 2.....14

Р.И.Сафарова

Частота встречаемости и факторы риска инфицирования папилломавирусной инфекцией у женщин.....17

Д.П.Исаев, С.И.Ахмедов, Г.Х.Ибрагимова

Изменение концентрации молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови больных острым гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом.....21

Л.Б.Акперли, Е.А.Алиева, А.Н.Ниязов, Ф.Ю.Мамедов

Биологическая индифферентность нового класса конструкционных базисных материалов.....26

С.А.Алекберова, Ф.Г.Джамалов, И.А.Шафиев, Э.В.Набиева, М.М.Мурсалов

Влияние препарата "реамберин для инфузий" на функциональное состояние печени на разных сроках экспериментальной механической желтухи.....30

С.З.Гараева, А.Э.Мамедова

Частота встречаемости этиологического возбудителя при внутриутробной инфекции.....34

Краткие сообщения

Н.С.Алиаскерли, М.Г.Алиев, Л.И.Рустамова, И.И.Эрдоган

Результаты оценки клинической эффективности препарата вальцит в комплексной терапии острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых.....37

История биомедицины

М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов

К 100-летию развития учения о гемобластозах.....39

CONTENTS

"BIOMEDICINE" journal, No 4, 2018

Reviews and problematic articles

F.Hajiyeva

The role of vaginal microbiome and its disorders in the development of infectious and inflammatory diseases of puerperium.....3

Original articles

A.Jafarova, R.Huseynova, A.Alizade, L.Ibrahimova

Microscopic features of oral mucosa in Behcet disease.....7

I.Aliyeva

Modern classification of the level and structure of complications of diabetes mellitus.....10

G.Aliyeva, Y.Gurbanov, V.Mirzazade, L.Jabbarli

The problem of inconsistency of the results of ECG tests to assess the state of parasympathetic innervation in patients with type 2 diabetes.....14

R.Safarova

Frequency of meeting and risk factors of papillomavirus infection at woman.....17

J.Isayev, S.Ahmedov, G.Ibrahimova

Studying the amount of adhesive molecules in the bloodstream at patients with acute viral hepatitis B complicated by polyarteritis nodosa.....21

L.Akperli, E.Aliyeva, A.Niyazov, F.Mamedov

Biological indifference of the new class of structural construction basic materials.....26

S.Alekberova, F.Jamalov, I.Shafiyev, E.Nabiyeva, M.Mursalov

Influence of "reamberin for infusion" preparation on functional condition of liver at different periods of experimental obstructive jaundice.....30

S.Garayeva, A.Mamedova

The frequency of occurrence of etiological pathogen in intrauterine infection.....34

Brief communications

N.Aliaskerli, M.Aliyev, L.Rustamova, I.Erdogan

The results of evaluation on the clinical efficacy of valsit in comprehensive therapy of cytomegalovirus infection in adults.....37

History of biomedicine

M.Mamedov

To the 100-th anniversary of hemoblastosis theory development.....39

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Роль вагинального микробиома и его нарушений в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний пуэрперия

Ф.Р.Гаджиева

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, г.Баку

Послеродовые инфекционно-воспалительные заболевания (ПИВЗ) занимают особое место в структуре общей заболеваемости. Их значимость обусловлена прежде всего высокой частотой (5-26%), а также тем, что в течение многих лет ПИВЗ были главной причиной материнской смертности. И хотя благодаря современным методам профилактики и лечения они сравнительно редко приводят к тяжелым осложнениям и смерти, тем не менее, ежегодно в мире от септических акушерских осложнений все еще погибает более 150 000 родильниц [1, 2]. Нельзя не отметить и тот факт, что послеродовой эндометрит по-прежнему занимает ведущее место среди наиболее распространенных инфекционных пуэрперальных осложнений: после самопроизвольных родов его частота составляет 0,66-10,6%, после кесарева сечения - 2,6-35,3%, причем после экстренной операции частота возрастает до 25-85 %, а у женщин с высоким инфекционным риском достигает 55% [3, 4]. Необходимо отметить, что в последние годы наиболее частыми клиническими проявлениями послеродового эндометрита являются субинволюция матки и патологический характер лохий. При таком варианте течения заболевания, при запоздалой диагностике и неадекватном лечении, довольно быстро наступает генерализация процесса.

Согласно данным литературы, характерной особенностью послеродовых инфекционных заболеваний в современном акушерстве является их полиэтиологичность [1, 5, 6].

Ведущая роль в развитии послеродовых инфекционных осложнений принадлежит более вирулентным микроорганизмам: представителям семейства Enterobacteriaceae (кишечной палочке, клебсиелле) и стафилококкам. Анаэробы, представленные чаще всего бактероидами, клостридиями, пептострептококками в большинстве случаев выступают как копатогены. Характерной особен-

ностью воспалительных послеродовых заболеваний является высокая частота микробных ассоциаций, при которых наблюдаются наиболее тяжелые формы заболеваний [1, 3, 7].

Среди возбудителей послеродовых заболеваний определенная роль принадлежит стрептококкам группы А и В, а также хламидиям. *S. trachomatis* обычно вызывает поздние формы послеродового эндометрита, развивающиеся через 2-3 недели после родов.

Несмотря на многочисленные работы, все еще остается дискуссионным значение генитальных микоплазм, которые являются частью влагалищной микрофлоры практически всех женщин. Подавляющее большинство видов микоплазм являются сапрофитами, и только некоторые из этих условно патогенных микоплазм (*M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, *U. parvum*) рассматриваются как возможные возбудители послеродового эндометрита, однако даже для них этиологическая роль признается при исключении всех других причин воспаления [4, 7, 8].

Большое разнообразие возбудителей, главным образом условно патогенных аэробных и анаэробных бактерий, лишает их нозологической специфичности, что в значительной мере обусловлено бесконтрольным применением антибактериальных препаратов, под действием которых чувствительные виды микроорганизмов уступают место устойчивым [1].

Факторы, предрасполагающие к развитию ПИВЗ, многообразны и условно делятся на 2 группы: связанные с состоянием женщины до и во время беременности (иммуносупрессия, обусловленная беременностью, хронические соматические заболевания, ожирение, анемия, низкий социальный статус женщины, прием кортикостероидов и антибактериальных препаратов при беременности, генитальные инфекции и т.д.) и связанные с родораз-

решением (затяжные роды, длительный безводный промежуток, амнионит, многочисленные влагалищные исследования, инвазивный фетальный мониторинг, абдоминальное родоразрешение) [5, 10].

Особое значение среди данных факторов риска придается наличию у беременных бактериального вагиноза, являющегося следствием нарушения баланса микрофлоры влагалища и цервикального канала, когда вследствие дисбаланса защитных сил организма происходит повышение патогенного потенциала бактерий и смещение в сторону крайней степени дисбиоза. Достаточно давно сформулирована гипотеза о защитной роли лактобацилл влагалища в отношении патогенных бактерий. По силе антимикробного действия они могут иногда даже превосходить антибиотики. Благодаря совершенствованию микробиологических исследований удалось установить, что подавляющее большинство послеродовых гнойно-воспалительных осложнений обусловлено индигенной (собственной) микрофлорой, что является доказательством в пользу роли нарушений вагинального микробиома как предрасполагающего фактора риска [11, 12].

Микрофлора влагалища играет исключительно важную роль и ее следует рассматривать как своеобразную экологическую систему, реагирующую на любые изменения состояния организма женщины. Вагинальный микробиом представляет собой весьма динамичную систему, которая претерпевает периодические изменения в силу ряда эндогенных причин. На его состав влияют физиологическое состояние организма женщины, ее возраст, фазы менструального цикла и другие факторы. Однако в норме эти изменения имеют временный характер и не оказывают отрицательного воздействия на здоровье [13, 14, 15].

Состав вагинального биотопа является индикатором репродуктивного здоровья женщины. В состав микрофлоры влагалища входят более 400 видов микроорганизмов, включая условно-патогенные. Нормальная микрофлора влагалища у женщин репродуктивного возраста содержит 10⁶-10⁸ КОЕ/мл микроорганизмов и состоит из постоянно обитающих и транзитных видов. Индигенная микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность генитального тракта, препятствует заселению влагалища патогенными видами, чрезмерному размножению и транслокации в другие органы и ткани условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в состав биоценоза влагалища [16].

Согласно данным литературы, нормальный вагинальный микробиом женщин детородного воз-

раста на 98 % представлен лактобациллами, которые играют важную роль в поддержании нормального сбалансированного состояния микробиоценоза влагалища [17].

В результате реализации проекта "Микробиом человека" (Human Microbiome Project) были накоплены обширные данные о состоянии вагинальной микрофлоры у женщин [14, 18]. Исследования были проведены с использованием метода полногеномного секвенирования, что позволило установить все микроорганизмы, составляющие вагинальный микробиом. Для его описания ряд зарубежных авторов используют классификацию, учитывающую долю преобладающей группы микроорганизмов, а в случае доминирования лактофлоры (что рассматривают как показатель нормоценоза) - преобладающий вид лактобацилл [14, 16, 19].

Ранее в качестве доминирующего вида вагинальной микробиоты рассматривали вид *Lactobacillus acidophilus*. Позже при секвенировании гена 16S rRNA удалось выявить, что *L. acidophilus* представляет собой комплекс, включающий несколько видов вагинальных лактобацилл: собственно *L. acidophilus*, а также *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, *L. johnsonii* и некоторые другие. Из всего разнообразия вагинальных лактобацилл доминирующими являются четыре вида лактобацилл группы *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* [20].

В процессе своего нормального метаболизма лактобациллы способны образовывать молочную кислоту и перекись водорода, поддерживая низкое значение pH (3,8-4,4) вагинальной среды. Выработка молочной кислоты происходит в результате расщепления гликогена-основного пищевого субстрата лактобацилл, вырабатываемого клетками вагинального эпителия под влиянием эстрогенов. Также эстрогены стимулируют формирование рецепторов для лактобацилл на эпителии влагалища [21].

Изучение вагинальных лактобацилл показало, что *L. crispatus*, *L. Jensenii* и *L. vaginalis* - наиболее часто встречающиеся виды перекисьпродуцирующих лактобацилл [20]. Отсутствие перекисьпродуцирующих лактобацилл во влагалище связано с увеличением частоты встречаемости бактериального вагиноза, который рассматривается как один из факторов риска развития ПИВЗ. Было установлено, что нормоценоз с преобладанием *L. crispatus* коррелирует с более низким уровнем pH вагинального отделяемого [14, 22]. Повышенные протективные свойства данного вида лактобацилл связывают с высокой способностью к колонизации, более высоким уровнем продукции перекиси водоро-

да и молочной кислоты. Лактобациллы способны образовывать защитные биопленки благодаря тропности к влажной эпителии и агрегации между собой. Отмечено, что преобладание *L. iners* часто наблюдается в переходный этап между нормальным состоянием влажной микробиоты и нарушенным, который может predispose к развитию патологической влажной микрофлоры, что может быть потенциально связано с невынашиванием беременности, преждевременными родами, а в послеродовой период - создавать предпосылки для развития инфекционных осложнений [23, 24, 25].

Современный уровень клинической микробиологии позволил в значительной степени расширить наши представления о состоянии микробиоты половых путей женщины и показать, что подавление нормальной микрофлоры влагалища ведет к развитию разнообразной патологии.

Патологическое нарушение вагинального микробиома, этиология которого может быть весьма разнообразной, остается серьезной проблемой гинекологии и акушерства. Сдвиг микрофлоры в сторону выраженного преобладания строгих или факультативных анаэробов и существенное уменьшение лактофлоры вплоть до полного ее исчезновения приводит бактериальному вагинозу у беременных, что, как уже было отмечено ранее, может способствовать осложненному течению послеродового периода с развитием ПИВЗ. Бактериальный вагиноз характеризуется обилием таких микроорганизмов, как *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Megasphaera* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Leptotrichia* spp., *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eggerthella*-подобные бактерии [4, 12].

Проведенные в последние годы активные исследования особенностей микрофлоры влагалища беременных женщин при различных патологических состояниях доказали роль нарушений вагинального микробиоценоза в возникновении осложнений беременности, родов и послеродового периода. Согласно данным ряда авторов, нарушения в балансе вагинального микробиома могут стать причиной таких серьезных инфекционных осложнений у родильниц, как метроэндометрит, перитонит, сепсис, так как именно характер микробиоты вагинального биотопа предопределяет либо благоприятное течение послеродового периода, либо развитие ПИВЗ. Помимо этого, было установлено, что почти у 70 % родильниц с инфекцией раны передней брюшной стенки после операции кесарева

сечения спектр бактериальных возбудителей соответствует представителям патологического микробиоценоза родовых путей [27, 28].

Таким образом, несмотря на то, что среди факторов риска по развитию послеродовых инфекционных осложнений факторы, связанные с родоразрешением, являются достаточно значимыми, в современных исследованиях решающая роль в развитии подобных осложнений отводится вагинальной инфекции у беременных.

В свете сказанного трудно переоценить значение микробиома влагалища в обеспечении женского репродуктивного здоровья. Изучение микробиоценоза родовых путей, в первую очередь биоценоза влагалища остается одной из важнейших задач современного акушерства и гинекологии, поскольку его можно рассматривать в качестве потенциального резервуара микробов-возбудителей, которые могут вызвать патологический процесс, являясь причиной инфекционных осложнений беременности и родов, бесплодия или даже инфицирования новорожденных при первичной колонизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеренко М.А. Современные подходы к диагностике и лечению послеродовых инфекционных заболеваний // Журнал акушерства и женских болезней, 2011, №3, с.98-101.
2. Стрижаков А. Н., Баев О. Р., Старкова Т. Г. Физиология и патология послеродового периода. М.: ИД "Династия", 2004, 120 с.
3. Беда Ю.В. К вопросу о послеродовых осложнениях // Медицинский альманах, 2009, №2 (7), с.85-87.
4. Горин В.С., Матвеева И.В., Попова Ж.Ю. и др. Клинико-микробиологические особенности послеродового эндометрита // Сибирский медицинский журнал, 2011, №2, с.9-16.
5. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017, 60 с.
6. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. 28-th of September, 2015, 70 p.
7. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2016, v.28(2), p.78-9.
8. Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н. и др. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН, 2013, №2 (90), часть 2, с.197-201.
9. Шабанова Н.М., Попкова С.М., Джигоев Ю.П. и др. Микроэкологическая и геновидовая характеристика лактобацилл вагинального биотопа у женщин с неспецифическими заболеваниями нижнего этажа полового тракта // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН, 2013, №2(90), часть 2, с.87-92.
10. Buddeberg B.C., Aveling W. Puerperal sepsis in 21-st century: progress, new challengers and the situation worldwide // Postgrad. Med.J., 2015, v.91 (1080), p.572-8.
11. Srinivasan, U., Liu, C., Mitchell, C.M. et al. Temporal variability of human vaginal bacteria relationship with bacterial vaginosis // PLoS One, 2010, v.5, p.10197.
12. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА, 2012, 472 с.
13. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // BJOG, 2011, v.118(5), p.533-49.
14. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г. Микро-

биом и здоровье женщины // Репродуктивная эндокринология, 2015, №4(24), с.13-28.

15. Pearce M.M., Hilt E.E., Rosenfeld A.B. et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence // MBio. 2014, v.5, p.1283-14.

16. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотно Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения // ВЕСТНИК РГМУ, 2017, №2, с.242-46.

17. Никонов Е.Л., Гуревич К.Г. Микробиота различных локусов организма Научный доклад. Москва-2017, 38 с.

18. Tumbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project. // Nature, 2007, v.449(7164), p.804-810.

19. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Долдырева М.Н. Микробиот человека // Вестник РГМУ, 2017, №2, с.5-13.

20. Исаева А.С., Летаров А.В., Ильина Е.Н. и др. Видовая идентификация влагалищных лактобацилл, выделенных у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология, 2012, №3, с.60-64.

21. Mirmonsef, P., Gilbert, D., Veazey, R.S. et al. A comparison of lower genital tract glycogen and lactic acid levels in women and macaques: Implications for HIV and SIV susceptibility // AIDS Res Hum Retroviruses, 2012, v.28(2012), p.76-81.

22. Thomas-White K.J., Kliethermes S., Rickey L. et al. Evaluation of the urinary microbiota of women with uncomplicated stress urinary incontinence // Am. J. Obstet. Gynecol., 2017, v.216, p.1-55.

23. Walther-Antonio M., Jeraldo P., Berg Miller M.E. et al. Pregnancy's Stronghold on the Vaginal Microbiome // J List PLoS One, 2014, v. 9(6), p.98514.

24. Ворошилина Е.С., Плотно Е.Э., Хаютин Л.В. И др. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе влагалища женщин с умеренным дисбиозом, ассоциированно с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища // Вестник РГМУ, 2017, №2, с.47-51.

25. Petricevic L., Domig K.J., Nierscher F.J. et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery // Sci Rep., 2014, v.4, p.5136.

26. Zornikov D.L., Tumbinskaya L.V., Voroshilina E.S. Relationship vaginal lactobacilli species with common proportion of *Lactobacillus* spp.in vaginal microbiocenosis and amounts of microorganisms, associated with dysbiosis // Journal of Ural Medical Academic Science, 2015, v.4 (55), p.99-105.

27. Колесаева Ж.Ю. Роль условно-патогенной микрофлоры влагалища в этиологии послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний // Журнал акушерства и женских болезней, 2011, №6, с.96-100.

28. Breshears L.M., Edwards V.L., Ravel J., Peterson M.L. *Lactobacillus crispatus* inhibits growth of *Gardnerella vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* on a porcine vaginal mucosa model // BMC Microbiol., 2015, v.15, p.276.

SUMMARY

The role of vaginal microbiome and its disorders in the development of infectious and inflammatory diseases of puerperium F.Hajiyeva

Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku

Postpartum infectious-inflammatory diseases (PIID) occupy a special place in the structure of general morbidity. Their significance is primarily due to the high frequency (5-26%), as well as the fact that for many years, PIID have been the main cause of maternal mortality. Among the causative agents of postpartum diseases, a certain role belongs to A and B groups streptococci, as well as chlamydia. *C. trachomatis* usually causes late forms of postpartum endometritis, developing 2-3 weeks after delivery. Despite the fact that among the risk factors for the development of postpartum infectious complications, factors associated with delivery are significant enough, in modern studies, vaginal infection in pregnant women plays a crucial role in the development of such complications.

Поступила: 03.10.2018

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Микроскопические особенности слизистой оболочки полости рта при болезни Бехчета

А.Р.Джафарова, Р.Н.Гусейнова, А.Р.Ализаде, Л.К.Ибрагимова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

На протяжении последних десятилетий Болезнь Бехчета (ББ) привлекает к себе внимание ученых многих стран, что обусловлено многообразием клинических проявлений, поражаемостью наиболее активной возрастной группы населения, а также общемедицинскими и теоретическими проблемами, возникающими при изучении этого заболевания. Его относят к системным васкулитам мелких и крупных сосудов [2]. Триада клинических симптомов ББ включает: рецидивирующий афтозный стоматит, язвы гениталий, воспалительное поражение глаз (увеиты) - основные проявления болезни [1, 3]. В последние годы выявлены и другие локализации поражения - суставы, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая и нервная системы [3, 4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить сравнительную микроскопическую характеристику и изменения метаболического состояния оральной мукосы при ББ и афтозном стоматите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В нашем исследовании была изучена сравнительная микроскопическая характеристика и изменения метаболического состояния слизистой оболочки полости рта при ББ и афтозном стоматите. При этом использовался обзорно-цитологический анализ.

Обзорно-цитологический анализ - доступный и технически не сложный метод, дающий достаточно обширную информацию о состоянии исследуемого органа. Судя по единичным работам с противоречивыми выводами, которые посвящены цитологической характеристике СОПР у больных ББ [3, 5], в ежедневную клиническую практику стоматологов цитологические анализы внедрены крайне недостаточно. Между тем,

разработка соответствующих цитологических критериев афт, прилегающих и отдаленных зон СОПР могла бы усовершенствованию диагностики и прогнозирования ББ.

Материал для цитологических исследований брался из различных участков поражения слизистой оболочки полости рта.

Общеситологический анализ мазков был выполнен у всех лиц, включенных в контингент исследования (табл. 1).

СОПР была изучена также селективными цитохимическими методами. Так, всего было исследовано 35 больных хроническим афтозным рецидивирующим стоматитом и 32 больных ББ.

При интерпретации результатов цитохимических реакций обращалось внимание на характер распределения, содержания специфического окрашенного субстрата в различных клетках, на размеры его гранул и глыбок, локализацию внутри клеток, а также - визуальное количество конкретного субстрата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Цитологическая характеристика зоны афты при обострении хронического афтозного стоматита такова: Аморфный эозинофильный детрит с примесью кокковой микрофлоры и с единичными грибковыми элементами. Деформированные эритроциты, отложения гемосидерина, фибрин. Неравномерно разбросанные фагоциты и лимфоциты. Большинство фагоцитов ($95,6 \pm 4,9\%$) - микрофаги, точнее - сегментно-ядерные нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты. Гораздо реже встречаются макрофаги: гистиоциты и моноциты. Фагоциты - высокой активности (3+). Нет проявлений лизиса эпителиальных клеток активными фагоцитами. Эпителиоциты - многослойного покровного эпителия,

Таблица 1. Выполненные морфологические исследования

Группы Исследования	Цитологические исследования	Иммуноцитохимические исследования	Иммуногистохимические исследования
Основная группа (n=32)	32	25	13
Группа сравнения (n=35)	35	25	12

Таблица 2. Количественно-цитохимическая характеристика СОПР у больных в период обострения ХРАС

Показатели	Клеточные популяции	Зоны СОПР		
		Афта	прилегающая	Отдаленная
Гликоген (в баллах)	Эпителиоциты	1,0±0,06	1,5±0,08	2,0±0,11
	Фагоциты	1,4±0,08	1,5±0,09	1,7±0,11
РНП (в баллах)	Эпителиоциты	0,8±0,06	1,3±0,08	1,8±0,12
	Фагоциты	1,4±0,09	1,4±0,08	1,5±0,09
АТФ-аза (в баллах)	Эпителиоциты	2,2±0,13	2,6±0,18	2,8±0,17
	Фагоциты	3,7±0,21	3,5±0,19	3,3±0,18
КФ-аза (в баллах)	Эпителиоциты	1,0±0,08	1,1±0,07	1,1±0,08
	Фагоциты	3,6±0,22	3,5±0,21	3,2±0,18

большая часть (67,3±4,5%) - из поверхностного, реже - из промежуточного (23,7±1,9%) и базального (9,0±0,7%) пластов. Преобладают клетки 2-3-й степеней дегенерации ($\chi^2=38,1$; $r=0,44$; $p<0,001$).

Цитологическая характеристика зон, прилегающих к афте: состоит из фибрина, единичных эритроцитов и фагоцитов с лимфоцитами. Основные элементы - эпителиоциты различной степени дегенерации с преобладанием 2-й степени. Большинство эпителиальных клеток - поверхностного пласта (62,3±3,5%). Видны немногочисленные псевдороговые чешуйки. Фагоциты - низкой активности. Эпизодические мицеллярные микотические структуры. Обсеменение микрофлорой - низкое (1+).

Цитологическая характеристика зон, отдаленных от афт. Эпителиоциты с преобладанием 1-2 степеней дегенерации, единичные деформированные (сморщенные) лимфоциты и лишь несколько клеток фагоцитарной природы. Интенсивность обсеменения микрофлорой - низкая (1+).

Цитохимически в прилегающих и отдаленных от афты зонах СОПР у больных ХРАС в период обострения болезни содержание гликогена, РНП, активность АТФ-азы и КФ-азы в различных клетках, чаще всего, умеренные (около 2,0 б.); исключение составляют единичные макрофаги с высокой активностью АТФ-азы и макрофаги - КФ-азы (около 3,0-4,0 б.). Как правило, содержание основных субстратов уменьшается, а активность литических ферментов - увеличивается по мере удаления от зоны афты (табл. 2).

Цитологическая картина зоны афты при обострении афтозного стоматита при болезни Бехчета. Фон состоит из аморфного полихроматофильного детрита с элементами ацидофильной микрофлоры и отдельными скоплениями микроколоний грибов. Обращает на себя внимание обилие деформированных эритроцитов, массивных отложений гемосидерина и нитей фибрина.

Практически у всех 32-х больных констатирована максимальная 4-я степень "цитоза", что не свойственно пациентам группы сравнения.

"Ядерные" клетки, составляющие цитоз, представлены фагоцитами (80,0±5,1%), лимфоцитами (12,4±1,2%), и частично - эпителиальными клетками (7,6±0,22%). Фагоциты и лимфоциты распределены крайне неравномерно. Тем не менее, прослеживается определенная закономерность в их локализации ($\chi^2=48,6$; $r=0,60$; $p<0,001$).

Так, у 29-ти из 32-х пациентов фагоциты, особенно - активные сегменто-ядерные лейкоциты и моноциты сосредоточены в отдельные группы, островки и розетки вокруг разрушающихся эпителиоцитов и детрита (рис. 1).

По сравнению с периодом обострения ХРАС, количественно-цитохимический анализ указывает на относительно большее содержание гликогена в

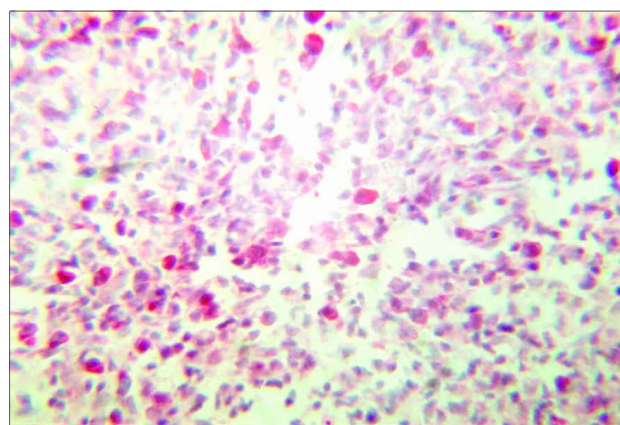


Рис. 1. Цитограмма зоны афты в период обострения афтозного стоматита при болезни Бехчета

Сосредоточение лимфоцитов и макрофагов вокруг разрушающихся эпителиальных клеток покрова СОПР. Цитолит, детритизация. Высокая степень цитоза (3+). Спинка языка. Б-й Х., 27 л. Окр: азу-2 - эозин по Романовскому-Гимзе; Ув.: об. 100, ок.10.

Таблица 3. Количественно-цитохимическая характеристика СОПР у больных ББ в период обострения афтозного стоматита

Показатели	Клеточные популяции	Зоны СОПР		
		Афта	прилегающая	Отдаленная
Гликоген (в баллах)	Эпителиоциты	0,9±0,06	1,4±0,09	2,1±0,12
	Фагоциты	1,7±0,09	1,6±0,09	1,7±0,09
РНП (в баллах)	Эпителиоциты	0,7±0,06	1,3±0,09	1,7±0,11
	Фагоциты	1,5±0,09	1,4±0,09	1,5±0,08
АТФ-аза (в баллах)	Эпителиоциты	1,8±0,09	2,1±0,18	2,2±0,12
	Фагоциты	3,8±0,24	3,4±0,19	3,3±0,19
КФ-аза (в баллах)	Эпителиоциты	1,0±0,08	1,1±0,07	1,1±0,08
	Фагоциты	3,9±0,23	3,7±0,20	3,5±0,19

фагоцитах в зоне афты и частично - в прилегающих участках СОПР у больных ББ. Цитогистохимическое содержание РНП - важнейшего показателя внутриклеточной репарации, мало чем отличается от аналогичного у больных группы сравнения (ХРАС), хотя этот показатель уменьшен до минимума в эпителиоцитах зоны афт и прилегающих участков (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, установлена неоднозначность микроскопической картины СОПР в периоды обострения и ремиссии при ХРАС. Доказано, что переход острого периода болезни в клиническую ремиссию не приводит к полной ликвидации цито- и гистологических признаков "неспецифического" воспаления. Неактивные воспалительные микроочаги продолжают оставаться как в зоне рубцующихся афт, так и в прилегающих и отдаленных зонах СОПР у больных ХРАС.

В период обострения афтозного стоматита у больных ББ поражение покровного эпителия различных зон СОПР носит более выраженный характер, чем у пациентов с ХРАС, что проявляется статистически достоверной разницей в соответствующих цито-гистохимических показателях.

В целом, обострение афтозного стоматита при болезни Бехчета достоверно коррелирует с усилением цито-гистологических проявлений аутоагрессии в СОПР, направленной на микрососудистое русло и эпителий слизистой оболочки полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Елонаков А.В. Современная терапия болезни Бехчета // Ревматология, 2006, т.14, № 8, с.5-8.
2. Meltem O., Aliguer M. Behcet's disease: An enigmatic vasculitis // Clinics in Dermatology, 1999, v.17, p. 571-576.
3. Sungnack L., Dongsik B., Eun-So L., Sohn S. Behcet's disease. A Guide to its Clinical Understanding textbook and atlas with 147 Figures and 121 tables. Springer verlag Berlin Heidelberg, New York, 2001, 152 p.
4. Yilmaz O., Sari R., Dursun H. et al. Gastric and esophageal invol-

ment in patients with Behcet's disease / XI International Congress on Behcet's disease, D18 // Clinical and Exper Rheumatology, 2004, v. 22, No 4, S104.

5. Talabani N., Al-Rawi K., Yaseen N., Sharquie K. Clinical, cytological, cytogenetic and biochemical analysis of Behcet's disease and recurrent aphthous ulceration in Iraqi patients / XI International Congress on Behcet's disease, D3 // Clinical and Exper Rheumatology, 2004, v. 22, No 4, S101.

SUMMARY

Microscopic features of oral mucosa in Behcet disease

A.Jafarova, R.Huseynova, A.Alizade, L.Ibrahimova

Azerbaijan Medical University, Baku

Ambiguity of the microscopic picture of the oral mucosa in the periods of exacerbation and remission at chronic recurrent aphthous stomatitis was established. It is proved that the transition of the acute period of the disease into clinical remission does not lead to the complete elimination of cyto- and histological signs of "nonspecific" inflammation. Inactive inflammatory micro foci continue to remain both in the area of scarring aft, and in the adjacent and remote areas of oral mucosa in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis. During the exacerbation period of aphthous stomatitis in patients with BD, the defeat of the surface epithelium in different zones of oral mucosa is more pronounced than in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis which is manifested by a statistically significant difference in the corresponding cyto-histochemical indicators. In general, the exacerbation of aphthous stomatitis in Behcet's disease reliably correlates with an increase in cyto-histological manifestations of auto-aggression in oral mucosa, aimed at the microvascular mainstream and the epithelium of the oral mucosa.

Поступила: 08.10.2018

Современная характеристика уровня и структуры осложнений сахарного диабета

И.Д.Алиева

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Сахарный диабет распространенное заболевание, которое часто осложняется и поражает жизненно важные органы [1-5]. Наиболее полноценное сведение об осложнениях сахарного диабета, получено на основе регистра осложнений [1]. Автор отмечает, что 59% пациентов с сахарным диабетом I (СД1) и 55% - сахарным диабетом II (СД2) имеет те или иные осложнения. Структура осложнений по клиническим формам для СД1 и СД2 отличается: диабетическая нейропатия 38,4 и 19,0%; диабетическая ретинопатия 34,7 и 15,3%; нефропатия 20,0 и 4,9%; гипертония 18,8 и 37,6%; диабетическая макроангиопатия 16,7 и 8,3%; стенокардия 5,1 и 11,5%; диабетическая катаракта 6,7 и 5,8%; нарушение мозгового кровообращения 2,3 и 4,4% и прочие. Такие же данные получены [2] в Киргизии, где ретинопатия наблюдалась у 52,5% при СД1 и 26,7% при СД2. Нейропатия отмечена соответственно у 83,3 и 56,7% больных СД1 и СД2. [4] приводит более высокие параметры о риске инсульта (11,8%), депрессии (35%), язвенной болезни желудка (14,3%). По данным [5] осложнения диабета больше среди женщин (52,4%) по сравнению с мужчинами (42%). С возрастом пациентов увеличивается вероятность осложнений: 37,3% в возрасте менее 49 лет, 49,3% в возрасте 50-59 лет, 57,1% в возрасте 60 лет и старше.

В Азербайджане данные о распространенности осложнений СД фрагментарные. Это побуждает нас приводить данное исследование.

Цель исследования. Оценить уровень распространенности осложнений СД по данным Государственного регистра в городе Баку.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Использованы материалы регистра СД за 2016 год, который включали сведения о 1941 пациента с СД1, 62883 пациента СД2 и 5441 пациента с СД неуточненный.*

Для характеристики больных была собрана информация о поле, возрасте, индексе массы тела, HbA1C, о сроке давности патологии и о клинических формах осложнений. Определялась частота распространенности отдельных клинических форм осложнений СД. Статистическая обработка проводилась методами анализа качественных признаков с использованием пакета "анализа данных" программы Excel [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Распределение больных по демографическим и медицинским характеристикам приведено в таблице 1. Среди больных не большая доля занимают пациенты с диагнозом СД1 (2,8%) и с неуточненным СД (7,8%). В основном, пациенты были с диагнозом СД2 (89,4%). Независимо от клинического диагноза среди больных преобладали женщины (соответственно 54,7% в группе СД1, 59,3% в группе СД2 и 58,1% в группе СД неуточненный).

В возрастном составе больных преобладали лица в возрасте 0-14 лет в группе пациентов с СД1 (33,2%), в возрасте 45-59 лет в группах пациентов с СД2 (49,3%) и СД неуточненный (41,4%). Возрастной состав больных с диагнозом СД1, СД2 и СД неуточненный друг от друга существенно отличается ($\chi^2=16,4$; $\nu=8$; $P<0,05$). Доля лиц в возрасте 0-14, 15-29, 30-44, 45-59 и 60+ лет в группе больных СД1 (33,2; 24,5; 10,7; 19,6 и 12,0%) имеет тренд уменьшения, а в группах больных СД2 (соответственно 0,2; 1,8; 49,3 и 40,3%) и СД неуточненный (соответственно 9,0; 7,9; 9,0; 41,4; 32,7%) - имеет тренд увеличения.

Выраженные различия имеются в структуре больных по индексу массы тела ($\chi^2=13,5$; $\nu=6$; $P<0,05$). Ожирение (индекс массы тела 30 и более кг/м²) отмечено у более половины всех больных с диагнозом СД2 (55,8%). Доля таких больных в группе с диагнозом СД1 (9,8%) более чем в 5 раз меньше. В тоже время лица с низким питанием (индекс массы тела <18,5 кг/м²) были только в группах больных с СД1 (10%) и СД неуточненный (4,9%). Сведения о содержании HbA1C были у 194 больных СД1, 629 больных СД2 и 55 больных СД неуточненный. Распределение больных по размеру HbA1C показало, что сравниваемые группы друг от друга существенно отличается ($\chi^2=12,6$; $\nu=6$; $P<0,05$). Доля лиц с содержанием HbA1C < 7, 7-8,0; 8-9, $\geq 9\%$ составляло соответственно 24,2, 26,8, 24,2 и 24,8% в группе больных СД1; 40,1, 39,4, 10,2 и 10,3% в группе больных СД2; 25,5; 25,5; 25,5 и 23,5% в группе больных СД неуточненный. Общей для всех групп была сходность их состава по срокам давности сахарного диабета.

Таблица 1. Распределение больных по некоторым характеристикам их статуса

Признаки	Градация признаков	СД1 n / %	СД2 n / %	СД неуточненный n / %
Пол	Мужчины	879 / 45,3	25582 / 40,7	2284 / 41,9
	Женщины	1062 / 54,7	37301 / 59,3	3167 / 58,1
Возраст, годы	0 – 14	645 / 33,2	143 / 0,2	491 / 9,0
	15 – 29	476 / 24,5	1143 / 1,8	428 / 7,9
	30 – 44	208 / 10,7	52,88 / 8,4	491 / 9,0
	45 – 59	380 / 19,6	31013 / 49,3	2257 / 41,4
	60 +	232 / 12,0	25296 / 40,3	1784 / 32,7
Индекс массы тела, кг/м ²	< 18,5	195 / 10,0	-	270 / 4,9
	18,5 – 24,9	970 / 50,0	5786 / 9,2	310 / 5,7
	25,0 – 29,9	586 / 30,2	22019 / 35,0	2979 / 54,7
	30 +	190 / 9,8	35089 / 55,8	1892 / 34,7
HbA _{1c} , %	< 7	47 / 24,2	252 / 40,1	14 / 25,5
	7 – 8,0	52 / 26,8	248 / 39,4	14 / 25,5
	8 – 9	47 / 24,2	64 / 10,2	14 / 25,5
	? 9	48 / 24,8	65 / 10,3	13 / 23,5
Сроки давности, годы	До 5	569 / 29,3	21675 / 34,5	1878 / 34,5
	5 – 15	1304 / 67,2	39007 / 62,0	3381 / 62,0
	15 – 25	61 / 3,1	1629 / 2,6	144 / 2,6
	25 +	7 / 0,4	572 / 0,9	48 / 8,9

Таким образом, демографические (пол, возраст) и медицинские (индекс массы тела, содержание HbA_{1c}) характеристики больных с диагнозом СД1, СД2 и СД неуточненный имеют существенные различия.

Частота регистрированных осложнений сахарного диабета приведена в таблице 2.

Гипертония была отмечена у 10,8±0,7% (95% доверительный интервал 9,4-12,2%) пациентов с СД1, у 27,6±0,2% (95% доверительный интервал 27,2-28,0%) пациентов с СД2, у 18,8±0,5% (95% доверительный интервал 17,8-19,8%) пациентов с СД неуточненный. Межгрупповое различие существенное (P<0,01), гипертония 2,6 раза чаще встречается на фоне СД2 по сравнению с СД1. Диабетическая нейропатия была диагностирована в этих группах соответственно у 28,4±1,0 (95% доверительный интервал 26,4-30,4%); 10,0±0,1% (95% доверительный интервал 9,8-10,2%) и 18,1±0,5% (95% доверительный интервал 17,1-19,1%) пациентов в группах СД1, СД2 и СД неуточненный. Относительный риск этого осложнения больше (2,8 раза) в группе СД1 по сравнению с группой СД2. Более выраженное различие отмечено в этих группах по частоте диабетической ретинопатии, которая составляла 24,7±1,0% (95% доверительный интервал 22,7-26,7%) в группе СД1, 10,3±0,1% (95% доверительный интервал 10,1-10,5%) в группе СД2, 1,6±0,2% (95% доверительный интервал 1,2-2,0%) в группе СД неуточненный. Это осложнение имеет высокий риск в группе СД1 (2,5 раза по сравнению с группой СД2).

Диабетическая макроангиопатия во всех группах встречалась со сходной частотой: 6,7±0,6% при СД1, 5,4±0,1% при СД2 и 6,7±0,3% при СД неуточненный. Сходная ситуация сложилась по частоте диабетической катаракты, которая составляла 7,7±0,6% при СД1, 6,8±0,1% при СД2 и 5,0±0,3% при СД неуточненный. При этом следует отметить, что сравнение частоты диабетической катаракты в этих группах подтверждает достоверность различия между ними (P<0,05). Более выраженное межгрупповое различие наблюдалось при сравнении частоты диабетической нефропатии, которая наименьшая в группе СД неуточненный (3,9±0,3%), средняя в группе СД2 (5,3±0,1%) и максимальная в группе СД1 (19,6±0,9%). Очевидно, что СД1 более чем 3 раза чаще ассоциируется с риском развития диабетической нефропатии.

Частота нарушения мозгового кровообращения была сравнительно меньше в группе

СД неуточненный (1,3±0,2%) и 3 раза больше в группе СД2 (4,5±0,1%). В группе СД1 величина этого показателя составляла 2,0±0,3%.

Инфаркт миокарда во всех сравниваемых группах встречался со сходной частотой (2,1±0,3% при СД1, 2,5±0,1% при СД2 и 2,8±0,2% при СД неуточненный). Диабетическая стопа встречалась у 6,4±0,6% пациентов в группе СД1, у 2,4±0,1% больных в группе СД2 и у 2,3±0,2% лиц в группе СД неуточненный. Межгрупповое различие существенное (P<0,05). При СД1 риск развития диабетической стопы более чем в 2,5 раза выше, чем при СД1 и СД неуточненный. Сходная ситуация складыва-

Таблица 2. Частота осложнений сахарного диабета

Наименование осложнений	СД1 N=1941 / %	СД2 N=62883 / %	СД неуточненный N=5451 / %
Гипертония	210 / 10,8±0,7	17355 / 27,6±0,2	1022 / 18,8±0,5
Диабетическая нейропатия	551 / 28,4±1,0	6285 / 10,0±0,1	986 / 18,1±0,5
Диабетическая ретинопатия	479 / 24,7±1,0	6474 / 10,3±0,1	86 / 1,6±0,2
Диабетическая макроангиопатия	130 / 6,7±0,6	3406 / 5,4±0,1	364 / 6,7±0,3
Диабетическая катаракта	150 / 7,7±0,6	4286 / 6,8±0,1	274 / 5,0±0,3
Диабетическая нефропатия	380 / 19,6±0,9	3318 / 5,3±0,1	214 / 3,9±0,3
Нарушение мозгового кровообращения	39 / 2,0±0,3	2836 / 4,5±0,1	68 / 1,3±0,2
Инфаркт миокарда	41 / 2,1±0,3	1572 / 2,5±0,1	152 / 2,8±0,2
Диабетическая стопа	124 / 6,4±0,6	1512 / 2,4±0,1	124 / 2,3±0,2
Хайропатия	36 / 1,9±0,3	532 / 0,9±0,03	36 / 0,7±0,1
Ампутация	28 / 1,4±0,3	334 / 0,5±0,03	27 / 0,5±0,1
Кома	56 / 2,9±0,4	514 / 0,8±0,03	17 / 0,3±0,1
Диабетический кетоацидоз (без комы)	10 / 0,5±0,2	56 / 0,1±0,01	8 / 0,2±0,1
Стенокардия	95 / 4,9±0,5	7261 / 11,6±0,1	532 / 9,8±0,4

ется при сравнении частоты хайропатии (1,9±0,3; 0,9±0,03; 0,7±0,1% соответственно при СД1, СД2 и СД неуточненный), ампутации (соответственно 1,4±0,3; 0,5±0,03 и 0,5±0,1%), комы (соответственно 2,9±0,4; 0,8±0,03 и 0,3±0,1%) и диабетической кетоацидозы (0,5±0,2; 0,1±0,01 и 0,2±0,01%).

Одним из частых осложнений сахарного диабета при СД2 является стенокардия (11,6±0,1%). Частота этого осложнения меньше более чем в 2 раза при СД1 (4,9±0,5%) и 1,2 раза при СД неуточненный (9,8±0,4%).

Таким образом, наиболее частыми осложнениями сахарного диабета являются диабетическая нейропатия, ретинопатия, нефропатия, гипертония, катаракта, макроангиопатия и стенокардия. Риск этих осложнений зависит от клинических форм сахарного диабета.

В литературе широко представлены данные об осложнениях сахарного диабета, полученные на основе разного контингента и методического подхода. По данным регистра сахарного диабета, который охватывает сплошным наблюдением большого контингента и имеет ограничения из-за неравномерности охвата качественной диагностикой, информация об осложнениях представлены в работах [1, 2]. По данным [1] частота нейропатии при СД1 и СД2 (38,4 и 19%) существенно выше, чем наши данные о частоте нейропатии (соответственно 28,4±1,0 и 10,0±0,1%). Общность в этих показателях является то, что вероятность развития диабетической нейропатии больше, при СД1 (2,8 раза по нашим данным, 2,0 раза по данным [1]). Диабетическая ретинопатия по данным [1] при СД1 и СД2 отмечалась у 34,4 и 15,3% пациентов (соотношение 2,2). По нашим данным (24,7±1,0 и 10,3±0,1%) частота этого осложнения существенно меньше.

Гипертония на фоне СД1 и СД2 по нашим данным (10,8±0,7 и 27,6±0,2%) и по данным [1] (18,8 и 37,6%) друг от друга существенно отличается.

Заслуживает внимание то, что в обоих исследованиях прослеживается общее направление: риск диабетической ретинопатии больше при СД, а гипертонии при СД2.

Частота нефропатии у больных СД1 и СД2 по нашим данным (19,6±0,9 и 5,3±0,1%; соотношение 3,7) и по данным [1] (20,2 и 4,9%; соотношение 4,1) сходные.

Стенокардия на фоне СД1 и СД2 по нашим данным (4,9±0,5 и 11,6±0,1%) и по данным [1] (5,1 и 11,5%) также встречается со сходной частотой. Более заметно наши данные отличаются от данных [1] по частоте диабетической макроангиопатии (при СД1 и СД2 6,7±0,6 и 5,4±0,1% по нашим данным, 16,7 и 8,3% по данным [1]). Вероятно, такое различие обусловлено высоким риском злоупотребления спиртных напитков в России.

По нашим данным частота комы при СД1 и СД2 (2,9±0,4 и 0,8±0,03%) выше таковой по материалам [2], которая составляла 2,2 и 0,1%. Относительно высокий риск развития комы, особенно при СД2 по нашим данным может быть обусловлен недостаточно эффективным использованием противодиабетических препаратов.

ВЫВОДЫ:

1. На популяционном уровне СД2 32,4 раза чаще встречается чем СД1, контингенты больных этими формами диабета отличаются существенно по возрастной структуре и по распределению больных по индексу массы тела.

2. Популяционный уровень осложнений при СД1 и СД2 друг от друга отличается по вероятности гипертонии (10,8±0,3 и 27,6±0,2%), диабетичес-

кой нейропатии ($28,4 \pm 1,0$ и $10,0 \pm 0,1\%$), ретинопатии ($24,7 \pm 1,0$ и $10,3 \pm 0,1\%$), нефропатии ($19,6 \pm 0,9$ и $5,3 \pm 0,1\%$), диабетической стопы ($6,4 \pm 0,6$ и $2,4 \pm 0,1\%$), а также стенокардии ($4,9 \pm 0,5$ и $11,6 \pm 0,1\%$).

3. Вероятность диабетической катаракты ($7,7 \pm 0,6$ и $6,8 \pm 0,1\%$), макроангиопатии ($6,7 \pm 0,6$ и $5,4 \pm 0,1\%$) при СД1 и СД2 сравнительно близка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет, 2015. 18 (3): 5 - 23.
2. Султаналива Р.Б., Сагыпова С.К., Албакова А.О. и др. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета в Кыргызстане (по данным государственного регистра сахарного диабета в разрезе 2015 г.) // вестник КРСУ, 2016, т. 16, № 11. с.140 - 144.
3. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD поликлинической практике 2009 год. 240 с.
4. Ramos - Nino M.E., MacLean C.D. and Littenberg B. Association of angiotensin - converting enzyme inhibitor therapy and comorbidity in diabetes: results from the Vermont diabetes informstion system // BMC Endocrine Disorders, 2008, 8: 17.
5. Shamshirgaran S.M., Mamaghanian A., Abiasgarzadeh A. et.al. Age differences in diabetes - related complications and glycemic control // BMC Endocrine Disorders, 2017, 17: 25.
6. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва.Изд. Практика. 1999. 459 с.

SUMMARY

Modern classification of the level and structure of complications of diabetes mellitus

I.Aliyeva

Azerbaijan Medical University, Baku

More than 70 000 information basis of the state register in Baku city have been used for the study. Patients were divided into groups according their age, gender, form of diabetes (DM1, DM2 and non-classified), quantity of body mass index and duration of the disease. Frequency of appearance of different complications was compared on basis of DM1 and DM2.

2,8% of patients were registered with DM1, 7,8% - non-classified DM and 89,4% - DM2, most of them are women ($\geq 54,7\%$). Groups of patients with DM1, DM2 and non-classified DM differs from each other according their ages: 33,2% of patients have DM1, 0,2% have DM2 correspondingly on ages 0 - 14, 12,0 & 40,3% are elder than 6-0 years old. Complications of diabetes depended on clinical forms of DM and mostly appeared complications are: diabetic neuropathy, pretnopathy, nephrophilia, cataracts and stenocardia.

Morbidity rate of DM2 is 32,4 more than DM1. Patients with DM1, DM2 and non-classified DM differ from each other for their ages and body mass. DM1 and DM2 differ from each other for frequency of complications like hyperthynia (10.8 and 27.6%), diabetic neuropathy (28.4 and 10.0%), retinopathy (24.7 and 10.3%), nephropathy (19.6 and 5.3%), etc.

Поступила: 15.10.2018

Проблема несогласованности результатов ЭКГ-тестов для оценки состояния парасимпатической иннервации у больных сахарным диабетом типа 2

Г.И.Алиева, Я.З.Гурбанов, В.А.Мирзазаде, Л.В.Джаббарлы

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

Автономная нейропатия является одним из хронических осложнений сахарного диабета (СД), причем СД является основной причиной развития нейропатии [1]. Автономная нейропатия характеризуется поражением иннервации внутренних органов, в том числе и иннервации сердечно-сосудистой системы [2, 3, 4].

Хотя первые описания случаев автономной диабетической нейропатии (АДН) относятся ко второй половине 19-го столетия, понадобился довольно большой срок для того, чтобы понятие "АДН" утвердилось в клинической практике. Не будет преувеличением сказать, что начало диагностике этого осложнения СД было положено двумя ключевыми обзорными работами, опубликованными Jordan W.R. в 1936 году и Randles в 1945 году [2, 4].

При применении специальных тестов АДН может диагностироваться и у вновь выявленных больных СД типа 2 (СД2), тогда как у вновь выявленных больных СД типа 1 она, как правило, отсутствует [4,5]. Прогноз АДН неблагоприятен, уровень смертности больных повышен [3, 4].

В настоящее время имеется ряд ЭКГ и других тестов, позволяющих определить состояние автономной иннервации [6] К наиболее широко применяемым из этих тестов относятся проба Вальсальвы и тест "глубокое дыхание" [2, 3, 4, 6], в отношении которых доказано, что они отражают состояние парасимпатической иннервации [2].

ЦЕЛЬЮ данной работы было определение состояния парасимпатической иннервации у больных СД типа 2 (СД2) с помощью проведения пробы Вальсальвы и теста "глубокое дыхание".

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследована 51 больная СД2 с давностью заболевания от 1 года до 15 лет (в среднем $4,7 \pm 2,71$ года ($M \pm SD$)). Возраст больных СД2 находился в пределах от 40 лет до 64 лет, в среднем был равен $54,4 \pm 7,27$ года. Из 51 больной 48 (94.1%) получали лечение метформинном, 26 (51.0%) - лечение препаратами сульфонилмочевины или глинидами, 16 (31.4%) получали лечение ингибиторами DPP-4, две

больные получали аналог GLP-1, 3 больных получали лечение инсулином /аналогами инсулина. При этом монотерапию сахароснижающими препаратами получали 10 больных (19.6%), терапию двумя препаратами получали 33 больных (64.7%), терапию тремя сахароснижающими препаратами получали 5 больных (9.8%), терапию четырьмя сахароснижающими препаратами получали 2 больных (3.9%).

Средний рост больных группы СД2 равнялся 164.3 ± 7.18 см; средняя масса тела - $94,1 \pm 17,69$ кг; средний индекс массы тела равнялся 34.9 ± 6.07 кг/м². Нормальная масса тела имела место у 2.0% обследованных, избыточная масса тела - у 19.6%, ожирение - у 78.4%. Систолическое АД было равно $131,7 \pm 16,33$ мм.рт.ст.; диастолическое - $81,5 \pm 9,66$ мм.рт.ст.

Показатели обмена липидов: общий холестерин $205,6 \pm 46,04$ мг/дл; холестерин липопротеидов высокой плотности: $43,7 \pm 8,63$ мг/дл; холестерин липопротеидов низкой плотности: $121,3 \pm 42,73$ мг/дл; триглицериды - $203,2 \pm 59,10$ мг/дл.

Для диагностики автономной нейропатии применялись проба Вальсальвы и тест "глубокое дыхание". При проведении пробы Вальсальвы ЭКГ регистрировалась как вовремя пробы, заключающейся в том, что производился форсированный выдох в течение 15 секунд с поддержанием давления в манометре не ниже 40 мм.рт.ст., так и после пробы (30 интервалов RR) [2, 3, 6].

Для оценки результатов пробы Вальсальвы применяется индекс Вальсальвы, представляющий собой отношения максимального интервала RR после пробы к минимальному интервалу RR вовремя пробы. Для оценки результатов теста применялись критерии, предложенные Ewing D.J. et al. [7]: норма ≥ 1.21 ; пограничное состояние - от 1,11 до 1.20; АН - $< 1,11$. Результаты теста также оценивались по критериям, предложенным Мирзазаде В.А. [2]: норма ≥ 1.18 ; пограничное состояние - от 1.08 до 1.17; АН - < 1.08 .

Во время теста "глубокое дыхание" ЭКГ регистрировалась в течение одной минуты вовремя медленного глубокого дыхания, когда время вдоха равно времени выдоха и равно 5 сек. Результаты теста оценивались по двум показателям: индексу "Expiration/Inspiration" (E/I) и индексу "Inspiration-Expiration" (I-E). Величину индекса E/I вычисляли как отношение средней из шести макси-

Таблица 1. Частота встречаемости АДН у больных СД2 (n=51) при применении различных тестов, различных диагностических индексов и различных критериев для оценки величин указанных индексов

№	Тест	Индекс /критерии	АДН (%)
1	Вальсальвы	Индекс Вальсальвы, критерии Ewingetal. [7]	11.8
2		Индекс Вальсальвы, критерии Мирзаде В.А. [2]	7.8
3	«Глубокое дыхание»	Индекс «I-E», критерии Ewingetal. [7];	21.6
4		Индекс «I-E», критерии Мирзаде В.А. [2];	37.3
5		Индекс «E/I», критерии Ewingetal. [7];	51.0
6		Индекс «E/I», критерии Мирзаде В.А. [2].	45.1

мальных интервалов RR во время вдохов к средней из шести минимальных интервалов RR во время выдохов. Величину индекса I-E вычисляли как разность между максимальной частотой сердечных сокращений во время выдохов к минимальной частотой сердечных сокращений во время вдохов. [2, 7]. Для оценки результатов теста с применением индекса "Е/І" использовали критерии диагностики, предложенные Ewing D.J. et al. [7]: при величинах индекса менее 1.11 диагностировалась АДН, величины индекса от 1.11 до 1.17 считали пограничными, величины индекса более 1.17 считали нормальными. Результаты теста с применением индекса "Е/І" также оценивали в соответствии с критериями, предложенными В.А.Мирзаде [2], когда характерными для АДН считали величины индекса 1.09 и менее, пограничными - от 1.10 до 1.13, нормальными - от 1.14 и более. При оценке результатов теста с применением индекса "Е-І" использовали критерии диагностики, предложенные Ewing D.J. et al. [7]: норма - более 15, пограничное состояние - от 11 до 15, АДН - 10 и менее. Использовались также критерии В.А.Мирзаде [2]: норма - 18 и более, пограничное состояние - от 15 до 17, АДН - 14 и менее.

Статистический анализ проводился с помощью стандартной компьютерной программы Microsoft Excel [8]. Данные по группам представлены в виде средней величины (М) ± стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий между долями определяли с помощью метода χ^2 on line [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В таблице 1 представлены данные по частоте встречаемости АДН у больных СД2 (n = 51) при применении различных тестов, различных диагностических индексов и различных критериев для оценки величин указанных индексов.

Как видно из таблицы 1, наименее часто АДН выявлялась при применении пробы Вальсальвы (7.8% по критериям Мирзаде В.А. [2] и 11,8% по критериям Ewing et al. [7]). В ходе теста "Глубокое дыхание" выявляемость АДН зависела от применявшегося для оценки результатов индекса. При индексе "I-E" - 21,6% по критериям Ewing et al. [7] и 37,3% по критериям Мирзаде В.А. [2], а при ин-

дексе "Е/І" - 51,0% по критериям Ewing et al. [7] и 45.1% по критериям Мирзаде В.А. [2]. Полученные данные хорошо согласуются с данными литературы, отмечающими, что с помощью пробы Вальсальвы случаи АДН выявляются реже, чем при применении других тестов [2].

Статистическая значимость различий (р) при диагностике АДН у больных СД2 (n = 51) с применением различных тестов, различных диагностических индексов и различных критериев для оценки величин указанных индексов.

Различия в частоте встречаемости АДН при сравнении группы 1 (диагностика путем проведения пробы Вальсальвы, вычисления индекса Вальсальвы и оценке его результатов по критериям Ewing et al. [7]) и группы 2 (диагностика путем проведения пробы Вальсальвы, вычисления индекса Вальсальвы и оценке его результатов по критериям Мирзаде В.А. [2]) не были статистически значимы (р>0.05). Аналогичный результат имел место при сравнении между собой группы 1 и группы 3 (диагностика путем проведения теста "Глубокое дыхание", вычисления индекса "I-E" и оценки его результатов по критериям Ewing et al. [7]), а также при сравнении группы 2 и группы 3. В тоже время, при сравнении группы 1 с группой 4 (диагностика путем проведения теста "Глубокое дыхание", вычисления индекса "I-E" и оценки его результатов по критериям Мирзаде В.А. [2]), с группой 5 (диагностика путем проведения теста "Глубокое дыхание", вычисления индекса "Е/І" и оценки его результатов по критериям Ewing et al. [7]) и группой 6 (диагностика путем проведения теста "Глубокое дыхание", вычисления индекса "Е/І" и оценки его результатов по критериям Мирзаде В.А. [2]) различия были статистически значимы (р=0.0029; р<0.0001; р=0.0002 соответственно). Статистически значимы были также результаты сравнения данных группы 2 с группами 3, 4 и 5 (р=0.0004; р<0.0001; р<0.0001 соответственно), а также группы 3 с группами 5 и 6 (р = 0.0021; р =

0.0123, соответственно). Сравнение между собой групп 3 и 4, а также групп 4 и 5, 4 и 6, 5 и 6 не выявили статистической значимости имевшихся различий (во всех случаях $p > 0.05$).

Частота встречаемости нормального состояния парасимпатической иннервации составила 78.4% в группе 1, 80.4% - в группе 2, 54.9% - в группе 3, 4,71% - в группе 4, 37,3% - в группе 5 и 49,0% - в группе 6.

Различия в частоте встречаемости нормального состояния парасимпатической иннервации были статистически значимы при сравнении данных группы 1 с данными группы 3 ($p < 0,05$), группы 4 ($p < 0,01$), группы 5 ($p < 0,001$) и группы 6 ($p < 0,001$). Статистически значимые различия имели место также при сравнении данных группы 2 и данных группы 3 ($p < 0,01$), группы 4 ($p < 0,001$), группы 5 ($p < 0,001$) и группы 6 ($p < 0,01$). Различия между другими группами не были статистически значимы (во всех случаях $p < 0,05$).

"Пограничные состояния" автономной иннервации встречались в 9,8% в группе 1, в 11.8% - в группе 2, в 23,5% - в группе 3, в 15.7% в группе 4, в 11,8% - в группе 5 и в 5,9% - в группе 6. При анализе с помощью метода χ^2 статистическая значимость различий выявлена лишь при сравнении данных группы 3 и данных группы 6 (различие в частоте встречаемости = 17,6%; $\chi^2 = 6,238$; $p = 0,0125$). Различия между всеми другими группами не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Таким образом, даже при применении всего 2 тестов для диагностики АН, 3 индексов и относительно близких друг к другу критериев для оценки значений каждого индекса возникает ситуация значительной несогласованности оценки, каждый раз приводящая к вопросу: какие диагнозы истинные, а какие - ложные?

ЛИТЕРАТУРА

1. Said G. Uremic Neuropathy // *HandClin Neurol.*, 2013, v.115, p.607-612.
2. Мирзазаде В.А. Автономная диабетическая нейропатия (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Авторф. Дисс. д.м.н. Баку, 1991, 341 с.
3. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy // *Circulation*, 2007, v.115, p.387-397.
4. Mirzəzadə V.A., Qurbanov Y.Z., Əliyeva G.I., Novruzova M.S. Avtonom Diabetik Neyropatiya // *Metabolizm jurnalı*, 2017, Cild 14, №2.

5. Varkonyi T., Nyiraty S., Fehertemplomi K., Orosz A. et al. Characteristics of Cardiovascular Autonomic and Central Afferent Function in Patients with Recently Diagnosis Type 1 or Type 2 Diabetes. NEURODIAB 25th Annual Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD. Elsinore - Denmark, 2015, p.83.
6. Əliyeva G.I., Qurbanov Y.Z., Mirzəzadə V.A., Novruzova M.S. Avtonom diabetik neyropatiyanın diaqnostikası // *Azərbaycan Təbabətinin Muasir Nailiyyətləri*, 2017, №4.
7. Ewing D.J., Campbell I.W., Burt A.A., Clarke B.F. Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. // *Lancet*, 1973, v.2, p.1354-1356.
8. Excel 2016 - get it now with an Office 365 subscription. <https://products.office.com/en-us/excel>
9. MEDCALC easy-to-use statistical software. https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php

SUMMARY

The problem of inconsistency of the results of ECG tests to assess the state of parasympathetic innervation in patients with type 2 diabetes mellitus

G.Aliyeva, Y.Gurbanov, V.Mirzazade, L.Jabbarli

Azerbaijan Medical University, A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku

In order to determine the state of parasympathetic innervation in patients with type 2 diabetes, 51 patients were examined using the Valsalva test and the "deep breathing" test. Both tests were carried out according to the standard procedure. According to the results of the Valsalva test, the Valsalva index was calculated, according to the results of the "deep breathing" test, the Expiratio / Inspiratio index (E/I) and Inspiratio-Expiratio index (I-E) were calculated. For each of the specified indices, the assessment criteria used were used. The least frequent ADN was detected when a Valsalva sample was used (7.8% - 11.8%). During the "Deep Breath" test, ADN was detected in 21.6% - 51.0% of cases. Thus, even when only 2 tests are used to diagnose AH, 3 indices and relatively close to each other criteria for assessing the values of each index, a situation of significant inconsistency in the assessment arises, each time leading to the question: which diagnoses are true and which are false?

Поступила: 22.10.2018

Частота встречаемости и факторы риска инфицирования папилломавирусной инфекцией у женщин

Р.И.Сафарова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Несмотря на то, что проблеме рака шейки матки (РШМ) уделяется много внимания, до сих пор нерешенными остаются вопросы снижения заболеваемости и смертности от данной нозологии. Высокая заболеваемость РШМ и продолжающийся рост диктует постоянное изучение эпидемиологических данных, как в отдельных странах, так и во всем мире [1, 2, 3]. Ежегодно в мире регистрируется 851,9 тыс. случаев заболеваний раком гениталий, при этом 470,6 тыс. приходится на больных РШМ. В настоящее время злокачественные новообразования шейки матки представляют серьезную проблему в связи с ростом заболеваемости среди отдельных контингентов населения и женщин молодого возраста, что объясняется распространенностью ПВИ. Следует отметить, что широкое распространение данной нозологической формы заболеваемости отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 81,0% случаев [4, 5]. Эпидемиологические данные об уровнях заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки показывают существенные различия по странам: от 3,6 ‰ до 26,1 ‰ [6, 7, 8].

ЦЕЛЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение особенностей заболеваемости раком шейки матки в Азербайджане

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исходя из того, что в Азербайджанской Республике РШМ представляет одну из важнейших как медицинских, так и социальных проблем, нами были проанализированы статистичес-

кие формы отчетности №7 "Отчет о злокачественных новообразованиях" за период 2012-2016 гг. Для достижения поставленной цели были рассчитаны следующие показатели: экстенсивный показатель (‰), интенсивный показатель (в ‰). Данные величины рассчитывались по методике, предложенной Мирабишвили В.И. [4]. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы электронных таблиц Microsoft Excel, которые были сформированы в соответствии с запросами проводимого исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики за период 2012-2016 гг. выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии, что нашло отражение при расчете показателей оценки заболеваемости населения республики. В результате эпидемиологического анализа установлено, что за период наблюдения с 2012 по 2016 гг. в Азербайджане зарегистрировано 3031 случай РШМ. Если в 2012 году в Азербайджане было зарегистрировано 533 случая (17,5%) РШМ, то в 2013 году было зарегистрировано 566 (18,5%) случаев по Азербайджану. В 2014 году число зарегистрированных случаев РШМ несколько возросло по сравнению с 2012 годом и составило 628 случаев (20,7%). В 2015 году число случаев остается примерно на уровне 2014 года и составило 622 случая (20,5%), в 2016 году отмечается значительный рост по сравнению с 2012 годом - 682 случая (22,8%) (рис. 1).

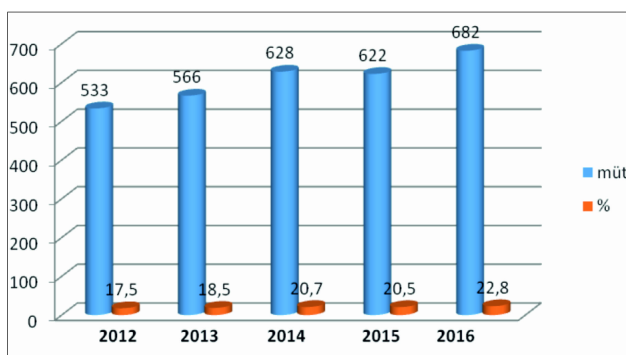


Рис. 1. Показатели первичной заболеваемости РШМ в Азербайджане (2012-2016 гг.)

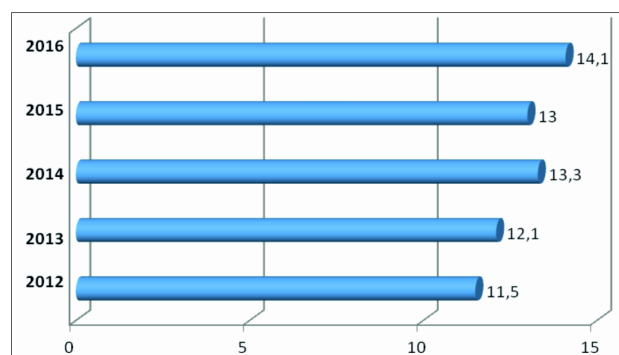


Рис. 2. Показатели интенсивности заболеваемости РШМ за 5 лет

Таблица 1. Возрастные группы среди женщин с положительным и отрицательным результатом ВПЧ-теста

Возрастные группы, лет	I группа (n=232)		II группа (n=80)		OR	95% ДИ	χ^2	p<0,001*
	Абс.	%	Абс.	%				
18-24	16	6,9	11	13,9±3,9	0,96	1,38-3,23	0,01	0,920
25-29	111	47,8±3,3	18	27,5±5,0	2,12	0,56-1,63	12,80	0,920
30-34	41	17,8±2,5	27	33,6±3,1	0,96	0,55-1,64	0,01	0,086
35-39	37	15,9±2,4	16	20,0±4,5	0,59	0,31-1,08	2,92	0,034*
40-44	27	11,6±2,1	8	10,0±3,4	0,36	0,12-1,00	4,45	

Таблица 2. Социально-демографические показатели исследуемых групп

Признаки	I группа (n=232)		II группа (n=80)		OR	95% ДИ	χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%				
Образование:								
- среднее	104	44,8±3,3	28	35,0±5,3	1,60	1,05 -2,44	5,69	0,013
- высшее	128	55,2±3,3	52	65,0±5,3	0,45	0,41 -0,97	13,97	<0,001
Семейное положение:								
- замужем/ гражданский брак	80	35,4±3,0	41	51,3±5,6	1,87	1,23 -2,83	10,14	0,001
- не замужем	152	64,6±3,0	39	48,7±5,6	1,13	0,63 -1,69	13,97	0,036
Вредные привычки:								
- курение	55	23,7±2,8	16	20,0±4,5	2,71	1,52 -4,83	3,23	<0,001
- употребление алкоголя	32	13,8±2,3	9	11,3±3,6	1,03	0,63 -1,89	0,03	0,815

Так, интенсивный показатель заболеваемости РШМ за исследуемый период варьировал в пределах 11,5-15,1% с незначительными колебаниями. Однако, со стороны таких показателей заболеваемости как коэффициенты интенсивности и пораженности отмечается четкая тенденция к увеличению за период с 2012 по 2016 гг. Как видно из рис. 2, отмечается стабильная тенденция к увеличению коэффициентов интенсивности РШМ.

Таким образом, значения коэффициентов интенсивности РШМ увеличивались на протяжении 5 лет, диапазон которых составил 11,5 - 14,1 ‰ в случае интенсивности заболевания. В результате эпидемиологического анализа установлено, что за период наблюдения с 2012 по 2016 гг. в Азербайджане наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано в 2014 году и составило 628 случаев (20,7%) и в 2016 году - 682 случаев (22,8%).

Для оценки факторов риска проведено ретроспективное исследование случай-контроль среди 312 обследованных женщин в возрасте 18-44 лет. Были сформированы две группы: I группа - 232 женщины с выявленным вирусом папилломы человека высокого риска (ВПЧ-ВР) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-й генотипы), II группа - 80 женщин с отрицательным результатом ВПЧ-тестирования. Оценка факторов риска произведена по данным анкетирования. Распределение по возраст-

ным группам представлено в таблице 1.

Женщины в возрасте 25-29 лет достоверно чаще инфицированы ВПЧ-ВР (OR=2,12; p<0,001), тогда как в возрасте 18-24 лет ВПЧ-инфекция встречается реже (OR=0,96; p=0,034). В других возрастных группах статистически значимых отличий не зарегистрировано (p>0,05). При анализе социально-демографических показателей установлено, что женщины с ВПЧ-инфекцией чаще имели среднее, а не высшее образование (OR=1,60; p=0,013), были не замужем (OR=1,13; p<0,001). Среди вредных привычек только употребление алкоголя не повышало риск инфицирования ВПЧ (OR=1,03; p=0,813). Курение достоверно чаще встречалось среди женщин I группы (OR=2,71; p=0,001 p<0,001, соответственно). Отдельно проанализировано, влияет ли прекращение курения на снижение риска инфицирования ВПЧ-ВР. Некоторые социально-демографические признаки в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Из различных нарушений менструального цикла у женщин с ВПЧ инфекцией достоверно чаще регистрировались только олигоменорея (OR=2,41; p<0,001). Пациентки из обеих групп предъявляли жалобы на периодические обильные выделения из половых путей, боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом, и появление кровянистых выделений после полового акта (табл. 3).

Таблица 3. Жалобы, предъявляемые женщинами I и II групп

Жалобы	I группа (n=232)		II группа (n=80)		OR	95% ДИ	χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%				
Боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом	130	56,0±3,3	7	8,8	0,95	0,61-1,47	0,02	0,890
Обильные выделения из половых путей	97	41,8±3,2	11	13,7±3,9	1,23	0,79- 1,92	1,15	0,283
Кровянистые выделения после полового контакта	32	13,8±2,3	4	5,0	2,10	1,01-4,34	4,30	0,038

Пациентки I группы достоверно чаще предъявляли жалобы на посткоитальные кровянистые выделения ($p=0,036$), тогда как боли внизу живота и обильные выделения из половых путей одинаково часто предъявляли пациентки обеих групп ($p=0,888$ и $p=0,281$ соответственно). К факторам риска инфицирования ВПЧ относится и характер половой жизни. Первый сексуальный опыт у пациенток III группы был в возрасте $17,8\pm2,1$ года, тогда как у женщин IV группы на один год позже - $18,6\pm2,3$ года ($p<0,001$). В группе ВПЧ-инфицированных женщин начало половой жизни в 2/3 случаев (71,2%) приходилось на возраст ≤ 18 лет, тогда как в группе ВПЧ-негативных пациенток в возрасте 18 лет и старше (88,6%). Количество половых партнеров за все время сексуальной жизни в III группе было достоверно выше и составило в среднем $3,7\pm2,6$ партнеров; в IV группе - $3,2\pm3,0$ ($p<0,001$). В случае, когда женщина начинает половую жизнь в возрасте старше 19 лет, риск инфицирования достоверно снижается ($OR=0,53$; $p=0,020$). Количество половых партнеров также играет важную роль, так, у женщин I группы 3 и более половых партнеров было в $37,5\pm3,2\%$ случаев, в II группе - $13,8\pm3,9\%$ ($OR=2,73$; $p<0,001$). Похожие данные получены, в том числе, если за последние 3 года у женщины было более одного полового партнера ($OR=2,51$; $p<0,001$).

По частоте встречаемости различных гинекологических заболеваний группы в основном схожи. Заслуживает внимания тот факт, что такие заболевания, как миома матки и эндометриоз, достоверно чаще встречались у женщин с отрицательным результатом ВПЧ-теста ($p=0,084$ и $p=0,052$, соответственно). Наличие различных соматических заболеваний у респондентов и онкологических заболеваний у близких родственников не влияло на частоту инфицирования ВПЧ-ВР ($p>0,05$). Онкология любой локализации у родственников пациенток I группы встречалась у $56,0\pm3,3\%$ (130 случая), II группы - $48,7\pm5,6$ (39 случаев; $\chi^2=0,36$; $p=0,551$).

Вероятность наступления события (инфицирование ВПЧ) составляет 99%. Чувствительность программы составила 78,4%, специфичность 83,0%.

Таким образом, к факторам риска инфицирования ВПЧ относятся: молодой возраст (≤ 29 лет), семейное положение - не замужем, отсутствие высшего образования, курение, ИППП, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнеров, спринцевание, олигоменорея и отсутствие беременностей в анамнезе. Не доказана роль применения различных методов контрацепции, хирургических манипуляций на шейке матки, количества родов и аборт, наличия соматических заболеваний и онкологического анамнеза у близких родственников. Осведомленность о ВПЧ также не снижала риск инфицирования ($p>0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

- Алиев Д.А., Марданлы Ф.А. и др. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике за 2008-2013 г. // Azərbaycan Onkologiya J. 2014, №2 с.32-38.
- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. // Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: РОНЦ, 2014. 226 с.
- Кубанова А.А. Лесная И.Н., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Каспирович М.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии, 2010, № 5, с. 4-21.
- Мирабишвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Рук. для врачей. Ч.1. СПб 2011, с.125-138.
- Новикова Е.Г. Взгляд онколога на скрининг рака шейки матки // Онкология сегодня, 2013, № 1(1), с. 10-11.
- Поддубная И.В. Шейка матки и вульварные болезни / Материалы научной программы II Междисциплинарного форума с международным участием, 2014, с.4-5.
- Comber H. Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening // Br J Cancer, 2014, v. 91(11), № 29, p.1902-1904.
- Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update // Int. J. Cancer. 2007, v. 121, p. 621-632.

SUMMARY

Frequency of meeting and risk factors of papillomavirus infection at woman

R.Safarova

Azerbaijan Medical University, Baku

Studies have found that risk factors for infection of the high-risk human papillomavirus (HPV-HR) include: young age (≤ 29 years), marital status - single, lack of higher education, smoking, sexually transmitted infections, early onset of sexual activity,

a large number of sexual partners, douching, oligomenorrhea and the absence of pregnancies in history. The role of the use of various methods of contraception, surgical procedures on the cervix of the uterus, the number of births and abortions, the presence of somatic diseases and oncological history in close relatives has not been proven. Awareness of HPV also did not reduce the risk of infection ($p > 0.05$).

Поступила: 25.10.2018

Изменение концентрации молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови больных острым гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом

Д.П.Исаев, С.И.Ахмедов, Г.Х.Ибрагимова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Циркулирующие растворимые (soluble - "s") формы межклеточных адгезионных молекул находят в крови больных различными нозологическими формами заболеваний и у практически здоровых лиц. Увеличение или снижение концентрации циркулирующих адгезионных молекул определяют при острых инфекциях, онкологических заболеваниях, воспалительных процессах. Циркулирующие в крови растворимые формы адгезионных молекул могут соединяться с соответствующими лигандами в циркуляции и таким образом нарушать межклеточные взаимодействия [1, 2, 3].

Растворимая форма рецепторов образуется вследствие их отщепления от поверхности клеток под действием протеолитических ферментов. Эти растворимые формы рецепторов могут связываться с соответствующими цитокинами в циркуляции и таким образом нейтрализовывать последние, снижая эффекторные возможности цитокинов [4]. Всего в настоящее время выделено четыре основных семейства молекул межклеточной адгезии: межклеточные иммуноглобулин-подобные молекулы адгезии (intercellular adhesion molecule - ICAM), селектины, муциноподобные васкулярные адрессины и интегрины [5]. Эндотелиальные клетки экспрессируют ряд представителей из всех четырех выделенных семейств.

Существуют 2 механизма реализации экспрессии молекул межклеточной адгезии на цитоплазматической мембране клеток: 1 - стимуляция экспрессии внутриклеточных, конститутивно накапливаемых запасов, которые в течение нескольких минут после активации клетки оказываются на поверхности клетки - ICAM-1; 2 - синтез адгезионных молекул de novo и перенос их на клеточную поверхность, что занимает несколько часов после воздействия активационного стимула - ICAM-2.

Адгезионная молекула VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) (CD106) также относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Экспрессируется VCAM-1 на активированных эндотелиоцитах и обеспечивает межклеточную адгезию с лейкоцита-

ми: лимфоцитами, моноцитами, НК-клетками, эозинофилами и базофилами путем взаимодействия с очень поздним лейкоцитарным антигеном VLA-4 с последующей миграцией лейкоцитов в воспалительный очаг. Молекула VCAM-1 не постоянно экспрессируется на эндотелиальных клетках, но синтезируется при антигенной стимуляции эндотелия, а также - при активации рядом цитокинов (TNF-альфа, ИФН-гамма, ИЛ-1, ИЛ-2).

Селектины и адрессины могут вызывать относительно слабые связи между клетками, которые способны лишь останавливать клетки в соответствующем органе, но не проникновение в орган и не миграцию вдоль клеточного матрикса. Считают, что посредством молекул межклеточной адгезии, не задействованных в специализированных межклеточных контактах, инициируются тканеспецифические межклеточные взаимодействия, которые в последствии стабилизируются путем сборки зрелых межклеточных контактов. Функция интегринов заключается в связывании различных молекул адгезии клеток с молекулами внеклеточного матрикса, обеспечивая сильное связывание.

Большинство клинических исследований больных с разными нозологическими формами васкулита ограничиваются фрагментарным исследованием тех или иных молекул межклеточной адгезии, в связи с чем имеются затруднения с общей интерпретацией сведений. Результаты исследований растворимых молекул межклеточной адгезии при системных васкулитах, проведенные рядом авторов, не однозначны, а у больных УП, развившемся на фоне острого гепатита В, такие исследования до настоящего времени не проводились. Значительное увеличение количества эндотелиальных клеток в циркуляции у больных ОГВ с узелковым полиартериитом предполагает вероятность нарушения межклеточных взаимодействий между самими эндотелиальными клетками и/или клеточно-матриксных связей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить особенности изменения концентрации молекул межкле-

точной адгезии в сыворотке крови больных острым гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего было обследовано 158 пациентов, из них 97 больных неосложненным острым гепатитом В (ОГВ), 61 больной ОГВ, осложненным узелковым полиартериитом и 30 практически здоровых людей. Среди больных острым гепатитом В 79 человек имели легкую степень течения заболевания и 79 - среднетяжелое течение. У 32 больных с легким течением гепатита В и у 29 пациентов со среднетяжелым течением имело место развитие узелкового полиартериита. Все пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет.

Обследованные больные были разделены на пять групп: I группа - 30 практически здоровых лиц (контрольная группа), II группа - больные с легким течением острого гепатита В (47 больных), III группа - больные со среднетяжелым течением ОГВ (50 больных), IV группа - больные с узелковым полиартериитом, развившемся на фоне легкого течения ОГВ (32 больных), V группа - больные с узелковым полиартериитом, развившемся на фоне ОГВ средней тяжести течения (29 больных). Количество больных мужского и женского пола во всех группах было сопоставимо. Больные были обследованы в сроки от 8 недель до 5 месяцев после предполагаемого заражения при развитии клинических симптомов заболевания. В диагностике ОГВ использовали клиник - анамнестические, лабораторно - биохимические показатели и серологические тесты.

Серологическая диагностика проводилась с определением в крови больных анти-HAV суммарных и IgM, анти-HBs, HBsAg, анти-HBe, HBeAg, анти-HBc суммарных и IgM, анти-HDV суммарных и IgM-антител, а также суммарных анти-HCV и анти-HEV антител методами иммуноферментного анализа и в анализе ПЦР на ДНК вируса ГВ, РНК HCV и РНК HDV. Тяжесть течения ОГВ оценивали в соответствии с общепринятыми критериями.

Первоначальную диагностику УП устанавливали на основании изменений показателей клинико-лабораторных проявлений - классификационных критериев УП Американской коллегии ревматологов [6]. У всех больных с УП выявлено наличие трех и более критериев, что позволяло диагностировать УП.

У всех обследованных нами были изучены концентрации молекул межклеточной адгезии. Определяли наиболее динамичные молекулы адгезии, экспрессирующиеся активированным эндотелием: sICAM-1, sVCAM-1, sE-селектин, sL-селектин, sP-селектин. Концентрацию адгезионных молекул в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Молекулы межклеточной адгезии обнаружены в сыворотке крови всех обследованных пациентов. Наибольшие различия между отдельными группами обследованных выявлены в концентрациях sICAM-1 и sVCAM-1.

Концентрация sICAM-1 у практически здоровых лиц была наименьшей ($246,4 \pm 41,14$ нг/мл). При ОГВ у больных группы II она возрастала до $396,5 \pm 54,7$ нг/мл, у больных со среднетяжелым течением гепатита - до $457,3 \pm 72,47$ нг/мл. При узелковом полиартериите уровень sICAM-1 в сыворотке крови был значительно ($P < 0,05$) выше по сравнению с контролем и составил у больных IV группы $534,7 \pm 108,64$ нг/мл, у V группы пациентов - $559,3 \pm 106,12$ нг/мл.

Как видно при узелковом полиартериите в группах больных IV и V уровень sICAM-1 в сыворотке крови превышал значения контрольной группы в 2,2 и 2,3 раза соответственно. Узелковый полиартериит играл существенную роль в накоплении sICAM-1. При сравнении концентрации sICAM-1 между больными ОГВ без узелкового полиартериита и пациентами с соответствующим течением гепатита с УП выяснилось, что при полиартериите показатели были выше в 1,3 - 1,2 раза. Результаты представлены в таблице.

Подобная закономерность отмечалась и при исследовании концентрации sVCAM-1. В группе практически здоровых средний уровень циркулирующих молекул sVCAM-1 составил $608,5 \pm 104,18$ нг/мл. У больных гепатитом без узелкового полиартериита (группы II и III) концентрация sVCAM-1 возрастала незначительно: $756,3 \pm 112,5$ нг/мл и $804,2 \pm 105,32$ нг/мл соответственно ($P < 0,05$). При узелковом полиартериите уровень sVCAM-1 в сыворотке крови был значительно ($P < 0,05$) выше по сравнению с контролем и составил у больных IV группы $1065,7 \pm 129,15$ нг/мл, у V группы пациентов - $1355,4 \pm 135,53$ нг/мл. Из полученных данных видно что, при развитии УП концентрация этой молекулы в циркуляции возрастала в 1,8-2,2 раз по сравнению со здоровыми донорами и в 1,4-1,7 раза в сравнении с соответствующей по тяжести течения ОГВ группой без узелкового полиартериита. Наиболее высокие значения этого показателя, достоверно различающие его с контрольной группой и больных с ОГВ без узелкового полиартериита оказались у больных со среднетяжелым течением гепатита В, осложненным узелковым полиартериитом ($P < 0,05$).

Среди семейства селектинов в минимальных концентрациях у всех групп обследованных выявлялся sE-селектин. В группе практически здоровых лиц его содержание составило $37,7 \pm 5,60$ нг/мл. При неосложненном ОГВ концентрация sE-селектина в сыворотке крови колебалась в пределах от $44,8 \pm 6,75$ нг/мл у пациентов II группы, до $48,5 \pm 7,74$ нг/мл у больных группы III. У больных IV и V групп с узелковым полиартериитом уровень

Таблица. Концентрация молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови больных острым гепатитом В с узелковым полиартериитом

Концентрация молекул адгезии (нг/мл) (M±m)	Группа пациентов				
	I	II	III	IV	V
sICAM-1	246,4±41,14	396,5±54,70	457,3±72,47	534,7±108,64*	559,3±106,12*
sVCAM-1	608,5±104,2	756,3±112,5	804,2±105,3	1065,7±129,15*	1355,4±135,53***
sE-селектин	37,7±5,60	44,8±6,75	48,5±7,74	56,8±8,19*	64,8±9,79*
sL-селектин	742,8±175,5	758,4±168,3	776,4±176,3	778,7±159,48	779,8±166,4
sP-селектин	235,7±44,14	243,8±46,21	254,3±52,19	240,5±44,31	257,15±42,37

Примечание: * - уровень значимости различий соответствующих показателей $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой обследованных; *** - между III и V группами

этого показателя был выше, чем в группе контроля и при неосложненном гепатите (56,8±8,19 нг/мл и 64,8±9,79 нг/мл соответственно). При узелковом полиартериите (группы IV и V) уровень sE-селектина по сравнению с контрольной группой был выше в 1,5-1,7 раза и различия были достоверны ($P < 0,05$).

Уровни sL-селектина и sP-селектина во всех группах больных были выше, чем sE-селектина. Концентрация sL-селектина у здоровых доноров колебалась в пределах 742,8±175,5 нг/мл, sP-селектина - 235,7±44,14 нг/мл. Концентрации sL-селектина и sP-селектина у больных гепатитом были несколько повышены по сравнению с контролем, однако, развитие узелкового полиартериита практически никак не влияло на их концентрацию в сыворотке крови: не было обнаружено существенных различий между больными II и IV групп, а также между соответствующими показателями пациентов III и V групп ($P > 0,05$).

Хотя эндотелиальные клетки экспрессируют Р-селектин и Е-селектин, концентрация этих молекул в крови при васкулитах мало изучена. По данным, полученным при обследовании больных с узелковым полиартериитом, обнаружено возрастание в сыворотке крови концентрации растворимых молекул ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, при этом концентрация Р-селектина была увеличена лишь незначительно [7].

Р-селектин экспрессируется на эндотелиальных клетках и тромбоцитах. В экспериментальных исследованиях, проведенных *in vitro*, показано стимулирующее влияние ряда цитокинов на синтез Р-селектина. Под действием провоспалительных цитокинов происходит его быстрая транслокация к клеточной мембране из гранул (тельца Weibel-Palade), где он предварительно накапливался (8-104). Его функция состоит в обеспечении взаимодействия между лейкоцитами и эндотелиальными клетками.

Предполагают, что Р-селектин играет роль в инициаторной стадии взаимодействия лейкоцитов с эндотелиальными клетками, и результаты исследования количества этой молекулы при васкулите зависят от сроков его тестирования.

Известно, что L-селектин накапливается в циркуляции благодаря "сбрасыванию" его молекул с эндотелиальных клеток под действием лейкоцитарной активации. По-видимому, таким образом регулируется уровень воспалительного процесса. По результатам исследований некоторых авторов концентрация L-селектина в циркуляции при узелковом полиартериите имела определенную тенденцию к снижению [7]. Подобные данные, подтверждающие снижение уровня циркулирующего L-селектина у больных васкулитом, выявлены также при болезни Кавасаки [9].

Известно, что в отличие от Е-селектина, L- и Р-селектины экспрессируются на венозном эндотелии, в то время как при УП поражаются сосудистые стенки артерий мелкого и среднего калибра. Отсутствие заметных различий в уровне циркулирующих L- и Р-селектинов между больными с узелковым полиартериитом скорее всего связаны с отсутствием сосудистых нарушений в венах.

При ревматоидном васкулите также обнаружено возрастание в циркуляции sICAM-1, но не Е-селектина [10]. Эти данные предполагают использование тестов определения растворимых молекул межклеточной адгезии в диагностических целях для диагностики васкулита.

Некоторое возрастание концентрации этих молекул у всех больных острым гепатитом В не зависимо от наличия УП, видимо, является следствием повышения венозного давления и изменения цитокинового статуса, наблюдаемых при патологии печени. В литературе имеются сведения о повышении концентрации sICAM-1, sVCAM-1, sL-, sE- и sP-селектинов при гепатите В [11, 12].

Другими авторами при хроническом гепатите

В выявлено значительное возрастание sICAM-1, sVCAM-1, sE-селектина, sL-селектина по сравнению с аналогичными показателями группы здоровых доноров [2].

У больных узелковым полиартериитом определяли экспрессию ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1), E- и P-селектина в эндотелии гистохимическим методом. Исследования показали экспрессию на эндотелиальных клетках значительных количеств молекул VCAM-1 и E-селектина, а также большое количество нейтрофильной эластазы *in situ*. Последняя, как известно, относится к сериновым протеазам и обладает высокой протеолитической активностью. Она участвует в естественной деградации матриксных протеинов - коллагена, эластина, ламинина, фибронектина, протеогликанов. Скопление ее в значительных количествах в области сосудистой стенки могло способствовать нарушению межклеточных взаимодействий в эндотелии [13, 14].

Известно, что адгезионные молекулы могут подвергаться шеддингу (отщеплению от клеточной поверхности) под действием протеолитических энзимов, однако, роль кислородных радикалов нейтрофилов в этом процессе остается не ясной. Чтобы определить значимость реактивных форм кислорода в повышении концентрации циркулирующих адгезионных молекул при УП мы исследовали корреляционную связь γ - показателя спонтанного НСТ (тест восстановления нитросинего тетразолия) с концентрацией растворимых адгезионных молекул sICAM, sVCAM и E-селектина в циркуляции. Расчеты показали прямую корреляционную связь средней силы между этими показателями, равную 0,61, 0,65 и 0,60 соответственно. Эти данные свидетельствуют, что кислородные радикалы нейтрофилов, оказывают существенное, но не единственное влияние на шеддинг адгезионных молекул ICAM, VCAM и E-селектина при УП, развившемся на фоне ОГВ.

Итак, в результате наших исследований у больных узелковым полиартериитом, развившемся на фоне ОГВ, обнаружено закономерное повышение концентраций растворимых молекул sICAM-1, sVCAM-1 и sE-селектина, что могло нарушать межклеточные взаимодействия при узелковом полиартериите.

Показано также, что реактивные формы кислорода являются основным фактором, вызывающим повреждение прогениторных эндотелиальных клеток [15]. Блокировка индукции НАДФ-оксидазы (никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидазы - мультикомпонентный кофермент-

ный комплекс) нейтрофилов дифенилиодонийм хлоридом (ингибитор НАДФ-оксидазы) защищала эндотелиальные клетки от повреждения, в то время как ингибирование нейтрофильной эластазы такого эффекта не оказывает.

Считают, что решающую роль в инициации и поддержании воспалительного процесса при первичном узелковом полиартериите играют хемокины, привлекающие нейтрофилы в патологический очаг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pall A.A., Adu D., Drayson M. et al. Circulating soluble adhesion molecules in systemic vasculitis // *Nephrol. Dial. Transplant*, 1994, v.9, p.770-774.
2. Yi Wei Lu, Tuan Lin Tan, Jianhua Zhang, Wei Ning Chen. Cellular apoptosis induced by replication of hepatitis B virus: possible link between viral genotype and clinical outcome // *Virology Journal*, 2007, v.4, p.117-120.
3. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. М.: Изд-во МИА, 2008, 243с.
4. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М., Медицина, 1995, 243с.
5. Царёв В.П., Гончарик И.И., Антонович М.Н., Хвашевская Г.М. Системные васкулиты. Минск: БГМУ, 2010, 20 с.
6. Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa // *Arthritis Rheum.*, 1990, v.33(8), p.1088-1093.
7. Coll-Vinent B., Grau J.M., Lopez-Soto A. Circulating soluble adhesion molecules in patients with classical polyarteritis nodosa // *Rheumatology*, 1997, v.36, p.1178-1183.
8. Meher Rizvi, Mohd Azam, Hiba Sami et al. Role of IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ and TNF- α in the Immunopathogenesis of Acute Hepatitis B Virus Infection // *J. Gastr. Hepatol. Res.*, 2013, v.2, p.216-223.
9. Stegeman C.A., Tervaert J.W.C., Huitema M.G. et al. Serum levels of soluble adhesion molecules intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1, and E-selectin in patients with Wegener granulomatosis // *Arthritis Rheum.*, 1994, v.37, p.1228-1235.
10. Wang Dong-xue, Liu Cheng-gang, Zhu Meicai Detection of Serum Autoantibodies to Tyrosinase-related Protein-1 and HSP70 in Patients with HBV // *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2015, v.22, Iss.4, p.284-291.
11. Gong X., Qin B., Ma Q. Relationship between adhesion molecules and virological response to pegylated interferon-alpha-2a treatment in patients with chronic hepatitis B: A pilot study // *Hepatol. Res.*, 2014, v.44, p.1172-1178.
12. Ventura F., Antunes H., Brito C. et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child following hepatitis B vaccination // *Eur. J. Dermatol.*, 2009, v.19, p.400-401
13. Coll-Vinent B., Cebrian M., Cid M.C. et al. Dynamic pattern of endothelial cell adhesion molecule expression in muscle and perineural vessels from patients with classic polyarteritis nodosa // *Arthritis Rheum.*, 1998, v.41, p.435-44.
14. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P. et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk // *New Engl. J. Med.*, 2003, v.348, p.594-600.
15. Gong X, Qin B, Ma Q. Relationship between adhesion molecules and virological response to pegylated interferon-alpha-2a treatment in patients with chronic hepatitis B: A pilot study // *Hepatol. Res.*, 2014, v. 44, 12, p.1172-1178.

SUMMARY

Studying the amount of adhesive molecules in the bloodstream at patients with acute viral hepatitis B complicated by polyarteritis nodosa

J.Isayev, S.Ahmedov, G.Ibrahimova

Azerbaijan Medical University, Baku

For studying the amount of adhesive molecules in the bloodstream in patients with acute B virus hepatitis complicated by polyarteritis nodosa 61 patients with polyarteritis nodosa, 158 patients with acute B hepatitis and 30 practical healthy donors were examined. During observation in patients with complicated polyarteritis nodosa the sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selectin levels were significantly higher compared to healthy donors. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). Differences between the results of healthy donor and non-complicated patients with polyarteritis nodosa were not statisti-

cally significant ($P > 0.05$). For determine the importance, role of oxygen radicals in neutrophils - the role of reactive forms of oxygen, the correlation between amount of sICAM, sVCAM and sE-selectin with test of nitrozin tetrazole were investigated during increase in the amount of adhesive molecules circulating in the blood during the acute B hepatitis, which is associated with polyarteritis nodosa. During these analyzes, correlation between these indicators was found respectively equal to 0,61, 0,65 and 0,60. Thus, observations showed the increase in the amount of adhesive molecules, such as sICAM-1, sVCAM-1 and sE-selectin during acute B hepatitis complicated by polyarteritis nodosa. This shows the potential of disruption of intracellular interaction during acute B hepatitis complicated by polyarteritis nodosa.

Поступила: 30.10.2018

Биологическая индифферентность нового класса конструкционных базисных материалов

Л.Б.Акперли, Е.А.Алиева, А.Н.Ниязов, Ф.Ю.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Съемные зубопротезные конструкции, изготовленные из акриловых пластмасс, вызывают неблагоприятные изменения в состоянии функциональном состоянии органов и тканей полости рта, в том числе, и в микробиоценозе рта протезоносителей [1, 2, 3]. Для конкретных ортопедических больных, длительное время пользующихся данным рода аппаратами, возникают условия, которые оказываются весьма благоприятными для развития патологических состояний, так называемых "протезных стоматитов". Известно, что съемные протезы на акриловой основе вызывают характерные морфологические изменения в слизистой оболочке, при этом они бывают более выражены в эпителиальном слое [4, 5, 6, 7]. При изучении морфофункциональных параметров периферической нервной системы, слизистой оболочки полости рта как человека, так и экспериментальных животных в процессе длительного ношения и раздражающего влияния съемных зубных протезов, была обнаружена тесная взаимосвязь между функциональными и морфо-гистохимическими изменениями в рецепторном аппарате слизистой оболочки. Важно отметить зависимость вышеуказанных изменений от физико-химических свойств и длительности раздражающего влияния базиса съемных протезов [8, 9, 10, 11]. Результаты проведенных исследований мобильности термических и тактильных рецепторов слизистой оболочки полости рта у некоторых групп протезоносителей показали, что функциональное состояние воспринимающих структурных элементов слизистой оболочки полости рта зависят от возрастных показателей, состояния самой слизистой оболочки, а также от свойств акриловых пластмасс и содержания в них остаточного мономера [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Достижение максимальной биологической совместимости и нейтральности акрилового протеза с тканями и органами полости рта

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. С целью дифференциации морфо-гистохимического влияния на слизистую протезного ложа стоматологических базисных материалов на основе акриловых пластмасс, широко приме-

няемых в стоматологии, в Центральной научно-исследовательской лаборатории Азербайджанского медицинского университета были проведены экспериментальные исследования. В данном исследовании были использованы обычные кролики в количестве 48 с массой 2,0-2,9 кг и в возрасте 1-2 года. С целью изучения влияния акриловых пластмасс на мягкие ткани была сформирована экспериментальная модель раневой поверхности в области бедра кроликов. В соответствующую область проводились инъекции 1% раствором новокаина для локальной анестезии. Одним разрезом раскрывались подкожные ткани и заранее приготовленные пластинки из акрилатов размерами 0,5x1, 0x2,0 см фиксировались в подкожных участках бедренной области животных хирургическим швом. Соответственно видам акриловых пластмасс, животные были подразделены на 4 разные группы по 12 кроликов в каждой группе. После созданной экспериментальной модели животные были разделены на 4 группы по 12 кроликов в каждой: в I-ой группе применялась пластмасса "Фторакс"; во II-ой группе - "Vertex", в III-й - "Meliodent HC" и в IV-ой группе - "Белакрил". Из полученных блоков изготавливались срезы толщиной 3-5 микрон с помощью микротомы (Leica RM 2125 RTS, Германия). Срезы стандартно окрашивались гематоксилином и эозином (Merck, Германия). Изготовленные препараты исследовались на световом микроскопе (Leica DM 750, Германия). Все отмеченные изменения при микроскопическом исследовании фиксировались камерой (Leica ICC 50, Германия). Мягкие ткани, непосредственно окружающие акриловую пластинку - подкожная клетчатка, сосуды, фасции и т.д. рассматривались отдельно. Каждый параметр по степени выраженности оценивался в 4 балла. Полное отсутствие рассматриваемого параметра - (0), слабая выраженность - один (1), средняя степень выраженности - два (2), выраженность значительной степени оценивалась в три (3) балла. Полученные данные были подвержены статистической обработке. В статистических расчетах определялись среднее значение различного параметра (M), средний стандартный показатель отклонения (m), статистически достоверная разница (p) между различными группами и показателями на разных этапах исследования. Проводимые статистические подсчеты велись по версии 15.0 "статистического пакета для социальных наук".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты гистологических исследований были проанализированы для каждого параметра. Во всех образ-

Таблица 1. Интенсивность инфильтрации лимфоцитами в разных группах на разных этапах исследования

Группы Недели	I	II	III	IV
1	1,33±0,57	1,00±0,00	0,33±0,57	0,66±0,57
2	2,00±0,00	1,66±0,57	0,66±0,57	1,33±0,57
3	2,33±0,57	2,00±2,00	0,33±0,57	1,00±0,00
4	1,66±0,57	1,33±0,57	0	0,33±0,57

Примечание: I – контрольная группа 1; II – контрольная группа 2; III – группа сравнения; IV – основная группа

цах биопсий в разных группах были обнаружены изменения непосредственно в тканях, окружающих акриловые пластинки. Изменения в более отдаленных от акрил пластмассовых материалов тканевых участках встречались сравнительно меньше и менее выраженной степени. Одновременно в образцах группы, где применялся "Фторакс" отмечались патологические изменения тяжелой степени, тогда как в группе, где использовалась для вживления пластинки из "Meliodent HC" они были менее выражены. Динамика выявленных изменений в разных группах по разным параметрам на всех этапах исследования изучена и нашла свое отражение в нижеследующих таблицах, рисунках и диаграммах. Инфильтрация лимфоцитами на первой неделе исследования наиболее интенсивно проявлялась в группе животных, которым в область мягких тканей бедра фиксировались пластинки на основе традиционной акриловой пластмассы "Фторакс" (рис. 1).

Так, во всех образцах вокруг материалов отмечалась лимфоцитарная инфильтрация умеренной и тяжелой степени выраженности. В некоторых образцах, наряду с единичными лимфоцитами, отме-

чались групповые их скопления. Наименьшие изменения отмечались во второй группе. Во всех образцах этой группы также отмечалась инфильтрация лимфоцитами, но ни в одном из них формирование агрегатов лимфоцитами не отмечалось или выявлялся очень редко мелкий лимфоцитарный агрегат, но, при этом, инвазии лимфоцитов в ткани не отмечалось. В одном образце четвертой группы, а также в двух образцах второй группы инфильтрация лимфоцитами не отмечалась. Ко второй неделе морфологических исследований показатели продолжали расти. Тем не менее, в сравнительном аспекте количественные соотношения инфильтрации лимфоцитами по разным группам оставались практически неизменными. Начиная с третьей недели исследования в группах, где применялись пластмассы "Meliodent HC" и "Белакрил", интенсивность инфильтрации лимфоцитами начала снижаться. В контрольной же группе, где применялись "Фторакс" и "Vertex", степень лимфоцитарной инфильтрации возрастала, достигнув максимального своего значения на третьей неделе исследования. Так, в образцах биопсий, забранных в данных группах, отмечались интенсивная инфильтрация лимфоцитами и наличие лимфоцитарных агрегатов. На последней неделе исследования лишь в некоторых образцах в основной группе и в группе сравнения, где применялись "Meliodent HC" и "Белакрил", отмечалась незначительная лимфоцитарная инфильтрация. Несмотря на высокие показатели инфильтрации лимфоцитами на третьей неделе исследования в группах, где применялись пластинки из "Фторакса" и "Vertex"-а, на завершающем этапе морфологических исследований данные резко уменьшились. Степень и интенсивность инфильтрации лимфоцитами на всех этапах исследования в разных группах показана в таблице 1.

Инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками на первой неделе исследования отмечалось во всех группах спорадически. При этом, в основной группе и в группе сравнения, кроме группы, где применялся "Фторакс", лишь в одном

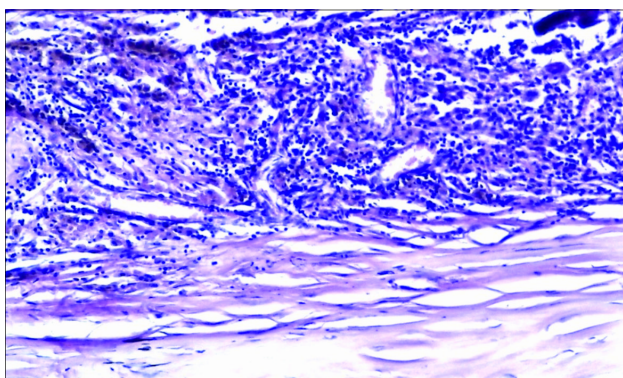


Рис. 1. Многочисленная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками на фоне фиброза после применения пластмассы "Фторакс", третья неделя исследования
(окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: x40).

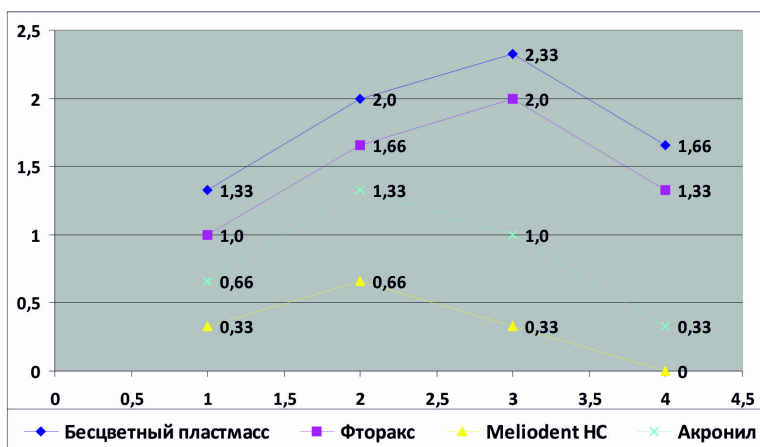


Рис. 2. Интенсивность инфильтрации лимфоцитами в разных группах

образце отмечалась инфильтрация плазматическими клетками. На последующем этапе во всех группах выявлялась различная степень выраженности скопления лимфоцитов, плазматических клеток и их инфильтрации (рис. 2).

На третьей неделе исследования этот показатель также продолжал повышаться, на как и в предыдущий этап лабораторных исследований, наименьшее значение по изучаемому фактору было выявлено в группе сравнения, где использовались экспериментальные модели из "Meliodent HC".

Несмотря на резкое повышение данного показателя в группах, где применялись пробные плас-

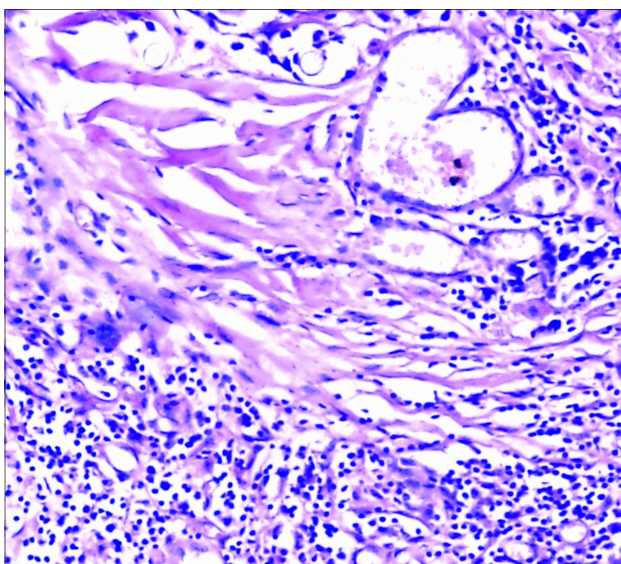


Рис. 3. Инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками на фоне фиброза в контрольной группе 1, где применялся "Фторакс", третья неделя исследования

(окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 40$).

тинки из "Фторакса" и "Белакрила", в группе, где применялся "Meliodent HC", степень инфильтрации была незначительной. На последней неделе исследования показатели интенсивности инфильтрации плазматическими клетками в группах, где применялись "Meliodent HC" и "Белакрил" достигли значений, которые регистрировались на первой неделе. В контрольной группе, где применялись пластинки из "Фторакса" также отмечалось почти аналогичные показатели.

При динамическом наблюдении во всех группах не было выявлено какой-либо закономерности в увели-

чении или уменьшении показателей или степени инфильтрации гигантских многоядерных клеток. Во многих образцах гигантские многоядерные клетки, одновременно с гистиоцитами и лимфоцитами формировали агрегаты, так называемые формации гранулем. Гигантские многоядерные клетки, а также формации гранулем в максимальной степени отмечались в группе, где применялись образцы из акриловой пластмассы "Meliodent HC" (Рис. 4).

Группа же, где были выявлены наименьшие изменения по изучаемым факторам, была вторая контрольная группа, где в экспериментальных целях применялся "Фторакс". Сравнительный статистический анализ результатов наблюдений, как на начальном этапе, так и в более отдаленные сроки показали, что инфильтрация гистиоцитами, после подкожной имплантации, а также формирование гранулем с гигантскими многоядерными

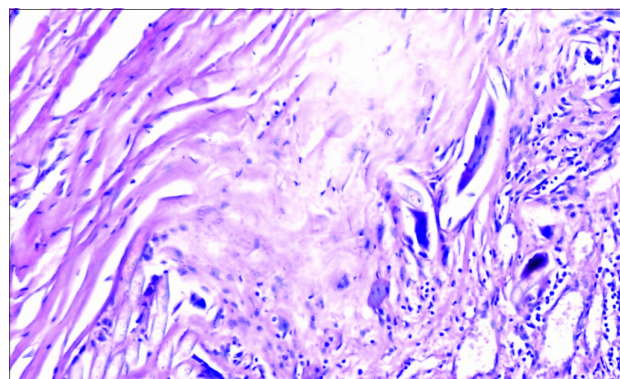


Рис. 4. Лимфоциты и гигантские многоядерные клетки на фоне фиброза в группе сравнения, где применялся "Meliodent HC", четвертая неделя исследования

(окраска: гематоксилин-эозин, увеличение: $\times 40$).

клетками происходят в виде неспецифической клеточной реакции независимо от вида применяемых акриловых пластмасс.

Таким образом, в результате экспериментальных и морфологических исследований было выявлено, что во всех образцах биопсий в разных группах были обнаружены патологические изменения непосредственно в тканях, окружающих акрил пластмассовые материалы, но, при этом, в образцах с имплантированной пластинкой из "Фторакса" степень и интенсивность патологического процесса в пограничных мягких тканях оказалась выше, чем в группе сравнения, где применялся "Meliodent HC" и где регистрировались незначительные, менее выраженные изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сафаров А.М. Микробная обсеменённость полости рта при ношении съёмных зубных протезов на основе различных материалов // Современная стоматология, 2010, № 2, с.103-105.
2. Громов О.В., Альберт Е.Л., Чекрыгина А.А. Влияние базисного материала на микробиологическое состояние полости рта // Современная стоматология, 2010, № 1, с.118-121.
3. Chopde N J. Microbial colonization and their relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis // Contemp Dent Pract., 2012, v.13 (4), p.456-459.
4. Gendreau L., Loewy Z.G. Epidemiology and etiology of denture stomatitis // J Prostodont. 2011, v.20, p.251-260.
5. Hilgert J.B., Giordani J.M., de Souza R.F. et al. Interventions for the Management of Denture Stomatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. // J Am Geriatr Soc., 2016, v.64(12),p.2539-2545.
6. Radovic K. Denture stomatitis and salivary vascular endothelial growth factor in immediate complete denture wearers with type 2 diabetes // J Prosthet Dent., 2014, v.111 (5), p.373-379.
7. Salerno C., Pascale M., Contaldo M. et al. Candida-associated denture stomatitis // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal., 2010, v.77, № 4, p.40-44.
8. Галинский Ю.Г., Зултан О.Я., Цимбалистов А.В. Профилактика стоматологических заболеваний, обусловленных наличием в полости рта ортопедических конструкций // Стоматология, 2008, Спец. вып., 42 с.

9. Пырков С.Т. Погодин В.С., Подкин Ю.С. Частота непереносимости зубных протезов из нержавеющей стали по данным анкетирования и клиниколабораторных методов исследования В // Стоматология, 2010, № 6, с.60-62.

10. Огородников М.Ю. Улучшение свойств базисных материалов, использующихся в ортопедической стоматологии: этапы развития // Современная ортопедическая стоматология, 2012, № 17, с.70-71

11. Титов П.Л., Мойсейчик П.Н., Богдан Г.П. Аллергические реакции и непереносимость материалов, используемых в клинике ортопедической стоматологии // Современная стоматология, 2010, № 1, с. 12-14.

12. Долбнев И.Б. Влияние съёмного пластиночного зубного протезирования на секрецию слюнных желез // Заболевания слизистой оболочки полости рта, 2012, № 1, с.20.

SUMMARY

Biological indifference of the new class of structural construction basic materials

L.Akperli, E.Aliyeva, A.Niyazov, F.Mamedov
Azerbaijan Medical University, Baku

After creating experimental model, animals were divided into 4 groups: control group I - 1-12 rabbits, "Ftorax" plastic was used; control group II - 2-12 rabbits, used "Vertex"; Group III - comparison group - 12 rabbits, "Meliodent HC" was used; main group IV - 12 rabbits, used "Belakril". In the samples of the group where "Ftorax" was applied, more severe changes were noted, and in the group where "Meliodent HC" was used - minimal changes. During the last week of the study, only in some samples of biopsies from the comparison group and the main group, where "Meliodent HC" and "Belacryl" were used, there was a slight lymphocytic infiltration and minimal plasma cell infiltration rates.

Поступила 02.11.2018

Влияние препарата "реамберин для инфузий" на функциональное состояние печени на разных сроках экспериментальной механической желтухи

С.А.Алекберова, Ф.Г.Джамалов, И.А.Шафиев,
Э.В.Набиева, М.М.Мурсалов

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

По данным различных авторов в последнее время отмечается рост заболеваний гепатопанкреатоудоденальной зоны, сопровождающихся нарушением физиологического оттока желчи. Частота развития механической желтухи (МЖ) при этих заболеваниях варьирует от 12 % до 45,2% и зависит от характера основной патологии [1,2]

Актуальность проблемы МЖ объясняется сохраняющимся высоким процентом послеоперационных осложнений, достигающим 24-54%, а также высокой летальностью, которая составляет от 7,2 до 60 % [3, 4, 5].

Одной из основных причин высокой летальности является развивающаяся функциональная дестабилизация печени, которая усугубляет эндогенную интоксикацию при механической желтухе, что приводит в свою очередь к глубоким расстройствам деятельности органов и систем организма [6].

В связи с развитием желчной гипертензии происходит нарушение выделения билирубина в желчные пути, что в свою очередь оказывает токсическое действие на гепатоциты с нарушением их функции и ведет к изменению свойств и структуры клеточных мембран, что обусловлено изменением состава мембранных липидов, холестерина и жирных кислот, нарушением активности мембраносвязанных ферментов [7].

Выраженность и характер морфологических изменений в ткани печени зависит также от интенсивности и длительности желтухи [8].

Это обусловлено тем, что при длительной билиарной обструкции в печени происходят резко выраженные некробиотические, дегенеративные и деструктивные изменения, которые приводят к развитию печеночной, а затем и к полиорганной недостаточности [9].

Большая роль печеночно-клеточной недостаточности в патогенезе механической желтухи неопухоловой этиологии обуславливает важность своевременной интенсивной комплексной терапии,

способной предупреждать развитие необратимых нарушений структуры и функции печени. По мнению большинства хирургов, лечение необходимо начинать с консервативных мероприятий, которые должны способствовать улучшению свойств и структуры клеточных мембран, коррекции белкового и электролитного дисбаланса, снижению интоксикации, гипоксии, восстановлению энергетического потенциала, ликвидации печеночной недостаточности и воспалительных инфекционных явлений в желчных протоках [10, 11].

Таким образом, в настоящее время остается актуальной проблема поиска средств и методов своевременной интенсивной комплексной терапии, способной предупреждать развитие необратимых нарушений структуры и функции печени.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение влияния препарата реамберин 1,5%-ный для инфузий на функциональную активность печени на разных сроках экспериментальной механической желтухи у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Экспериментальные исследования были проведены на 80 белых крысах линии Вистар обоего пола массой 180-220 г. Метки и индивидуальные номера животных регистрировали в протоколах лабораторных испытаний. Животных содержали в условиях вивария на неограниченном потреблении корма и воды. Ограничение потребления корма было только в день операции. Лапаротомия и забор крови выполнялись после вывода животных из эксперимента методом декапитации под анестезией. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS N 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.).

Механическую желтуху вызывали у крыс путем наложения лигатуры на внепанкреатический участок общего желчного протока под наркозом. Крысам под общей анестезией проводилась срединная лапаротомия, органы брюшной полости сдвигались и выделялся общий желчный проток. Общій желчный проток перевязывался двумя лигатурами 4-0, после чего органы брюшной полости крысы аккуратно возвращались на

прежнее положение, и проводилось послойное ушивание операционной раны.

Животных делили на 4 группы. 1 Группа ($n=5$) являлась контрольной. Животным 2 группы (опытной) ($n=25$) перевязывался желчный проток с целью создания модели механической желтухи, 3-ей группе ($n=25$), после создания у них механической желтухи, начиная со дня развития холестаза вводили 1,5% раствор Реамберина (ООО "ПОЛИСАН", Россия). 4-ой группе ($n=25$) этот же препарат начинали вводить спустя 3 суток после создания у них модели механической желтухи. Препарат из-за большого объема (0,16мл) вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг. Введение препарата проводилось ежедневно. Животных 2, 3 и 4-ой группы в свою очередь делили на 5 подгрупп, в каждой по 5 голов соответственно. Такое деление производилось с учетом того, что у крыс производился забор крови для биохимических исследований на 1, 3, 7, 10 и 15 сутки после моделирования у них механической желтухи. Для биохимических анализов кровь после введения миорелаксанта животным, забиралась из брюшной аорты в 5 гр-е шприцы и переливалась в стерильные пробные пробирки. После проведения этой крови через центрифугу с частотой 3000 в 10 мин., отделенная от форменных элементов плазма забиралась пипеткой и переливалась в другую стерильную пробирку и направлялась для проведения требуемых анализов в соответствующие лаборатории. Биохимические анализы выполнялись в Научно-Исследовательский Центре АМУ, а также в лаборатории учебно-хирургической клиники АМУ.

Степень холестаза оценивали по количеству циркулирующего в плазме крови общего билирубина, по уровню гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Активность патологического процесса в печени (цитоллиз) оценивали по уровню активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Биохимические параметры крови - общий билирубин, общий белок, щелочная фосфатаза (ЩФ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ) гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) - исследовали с помощью наборов реагентов по общепринятым методикам.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. После перевязки общего желчного протока наблюдается многократное повышение таких показателей как билирубин, АСТ, ЩФ, ГГТП, а также изучаемых цитокинов. С первых же суток мы наблюдаем двукратное увеличение содержания билирубина в сыворотке крови и по мере увеличения длительности холестаза отмечается все большее его нарастание. Так на 3-и сутки его уровень превышает норму в 7,3 раза ($45,1 \pm 4,1$), на 7-е в 9,2 раза ($57,5 \pm 6,9$), и всё ещё возрастая, к 15 дню заболевания, достигает максимального своего значения, равного $82,0 \pm 6,4$ мкм/л, что в 13,2 раза превышает норму ($p < 0,01$). В то же время, отмечается существенное нарушение белоксинтезирующей функции печени - к 7-м суткам уровень общего белка снизился на 57% по сравнению с нормой. Наряду с

этим, отмечалось повышение активности внутриклеточных ферментов: уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) возрос уже с первых суток в 2,8 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) - в 1,4 раза, а гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) - в 8,7 раз ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными данными (таблица). Далее наблюдалось достоверное повышение данных показателей вплоть до 10-х суток, а затем резкое снижение к 15-м суткам, что возможно было связано с глубокими нарушениями в функциональной активности печени. Механизм увеличения рассматриваемых показателей связывают с усилением синтеза фермента в гепатоцитах и попаданием их в сыворотку с плазматической мембраны клеток. Наблюдаемые в данной группе изменения свидетельствовали о развитии выраженного холестатического и цитолитического синдромов.

Выполнение третьей и четвертой серий экспериментов было обусловлено необходимостью изучения влияния препарата "реамберин 1,5%-ный для инфузий" на функциональное состояние печени при механической желтухе у крыс. Применение данного препарата выявило положительную динамику в биохимических показателях (таблица 1). Так, в третьей группе, на 3-и сутки после введения реамберина отмечается снижение в динамике АСТ на 68,2% по сравнению с основной группой ($p < 0,01$), ГГТП - на 72,7% ($p < 0,01$). Наблюдаемая положительная динамика внутриклеточных ферментов печени (АСТ, ЩФ, ГГТП) свидетельствует об улучшении функции печени, уменьшении повреждения мембран гепатоцитов. В нашем эксперименте не предусматривался этап разрешения подпеченочного холестаза и восстановления желчеоттока, поэтому нами не были выявлены достоверные отличия в отношении общего билирубина, несмотря на незначительное снижение его показателей после лечения по сравнению с основной группой.

По сравнению с третьей группой, в четвертой наблюдалась относительно менее положительная динамика изучаемых показателей. Так например, при исследовании ферментов печени, было обнаружено что по мере длительности холестаза, хотя и происходило снижение их уровня после введения препарата, но, по сравнению с третьей группой, где лечение начиналось непосредственно сразу после операции, в четвертой они оставались все ещё высокими. К примеру, если значения АСТ к 7 суткам в третьей группе снизились на 72,2%, то в четвертой группе этот же показатель снизился на 64,4% ($p < 0,05$), а значения ЩФ если в третьей снизились на 38,5%, то в четвертой - на 32,9%.

Таблица 1. Результаты исследования ФНО-α

ФНО-α (интакт. - 4,66±0,23)					
	1сутки	3 сутки	7 сутки	10 сутки	15сутки
Основ. гр.	17,48±1,39 14,7-22,4	21,3±1,13 19,34-25,6	18,88±2,43 11,2-26,5	10,3±1,44 5,8-14,9	6,8±0,65 4,8-8,9
Лечение с 1-х суток м/ж	10,10±1,34 5,8-14,2**	6,22±0,41 5,1-7,4*	5,32±0,18 5-5,9	5,10±0,30 4,1-6	4,96±0,29 4,2-6
Лечение с 3-го дня м/ж	7,40±0,62 5,5-9,4**	6,60±0,37 5,6-7,7**	5,72±0,33 4,7-6,7*	4,8±0,21 4,11-5,44	4,81±0,22 4,13-5,49

Примечание: статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Таблица 2. Результаты исследования ИЛ-6

ИЛ-6 (интакт - 0,746±0,149)					
	1сутки	3сутки	7 сутки	10 сутки	15 сутки
Основ. гр.	6,474±0,425 5,15-7,51	9,348±0,401 8,1-10,3	13,580±3,364 3,4-24,5	7,6±1,341 4,8-12,7	4,060±0,635 2,2-6,1
Лечение с 1-х суток м/ж	3,60±0,367 2,6-4,5**	1,70±0,247 1-2,5*	1,254±0,124 0,88-1,66*	0,914±0,094 0,62-1,21	0,836±0,069 0,67-1,08
Лечение с 3-го дня м/ж	2,040±0,233 1,28-2,73**	1,700±0,125 1,3-2,08**	1,382±0,059 1,21-1,56**	0,870±0,122 0,49-1,26	0,842±0,069 0,64-1,05

Примечание: статистическая значимость различий с показателями контрольной группы: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

При изучении активности провоспалительных цитокинов - интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некротизирующего опухоль (ФНО-α) в сыворотке крови экспериментальных животных отмечается значительное повышение их уровня по сравнению с контрольной группой. Концентрация этих цитокинов в крови возрастала по мере увеличения продолжительности моделированной механической желтухи и достигла максимальной концентрации в случае с ИЛ-6 к 7 суткам, будучи в 18,2 раза выше нормы, а уровень ФНО-α уже к 3 суткам в 4,6 раз превышал норму. Это объясняется активацией выработки провоспалительных цитокинов при патологическом процессе. Далее наблюдалось некоторое снижение уровня исследуемых цитокинов, что объясняется истощением иммунной системы, выраженной потерей гепатоцитов вследствие некроза или апоптоза, что совпадает с мнением ряда исследователей. После применения "Реамберина" отмечалось последовательное снижение выработки исследуемых цитокинов, хотя так же как и в случае с печёночными ферментами, по сравнению с третьей группой, в четвертой наблюдалась относительно менее положительная динамика изучаемых показателей (таблицы 1 и 2).

ВЫВОДЫ:

1. В результате проведенного эксперимента, выявлено выраженное позитивное влияние препарата "1,5% раствор Реамберина для инфузий" на динамику большинства исследуемых показателей.

2. В ходе проводимого лечения, отмечена эффективность данного препарата в снижении интенсивности холестатического и цитолитического синдромов, а также выработке провоспалительных цитокинов.

3. Сравнительный анализ эффективности препарата при введении его непосредственно в день развития холестаза и спустя 3 суток, показал более удовлетворительные результаты при раннем начале лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Agayev B.A., Cərrahi xəstəliklər. Bakı: Maarif, 2008, s.572.
- Williams E., Beckingham I., Sayed G. et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) // Gut. 2017, v.66(5), p.765-782.
- Елисеев С.М., Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П. и др. Обоснование хирургической тактики при механической желтухе // Бюл. ВСНЦ СО РАМН, 2010, № 5(75), с. 233-239.
- Ничитайло М.Е., Огородник П.В., Дейниченко А.Г. Миниинвазивная хирургия доброкачественной обструкции дистального отдела общего желчного протока // Укр. журн. Хірургії, 2013, № 3, с. 45-49.
- Катанов Е.С., Вазанов А.А., Анюров С.А. и др. Угнетение функции печени после операций по поводу желчнокаменной болезни / Матер. XI съезда хирургов России. 2011, с. 45-46.
- Лаптев В.В., Румянцев С.А., Цкаев А.Ю. и др. Применение препарата Гепат-Мерц при механической желтухе неопухолезогенеза // Ліки України, 2010, №139, с.87-91.
- Июффе И.В., Потеряхин В.П. Динамика изменений биохимических показателей крови у больных при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, под влиянием плазмафереза // Клин. Хирургия, 2010, №4, с.19-20.
- Паршиков В.В., Измайлов С.Г., Яковлева Е.И. и др. Ультразвук

руктурные изменения печени при механической желтухе различной этиологии и перспективы применения гепатопротекторов // Успенские чтения, 2003, Вып. 3, с.206-207.

9. Weber A. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts // Eur. J. Radiol., 2009, v.72(3), p.412-417.

10. Лаптев В.В. Румянцев С.А., Цкаев А.Ю. и др. Применение препарата Геп-Мерц при механической желтухе неопухолевого генеза // Ліки України, 2010, №139, с. 87-91.

11. Александров Л.В., Ачкасов Е.Е., Негребов М.Г. Нарушение трофического статуса и его коррекция у больных с механической желтухой, обусловленной желчнокаменной болезнью // Московский хирургический журнал, 2010, №1, с. 27-31.

SUMMARY

Influence of "reamberin for infusion" preparation on functional condition of liver at different periods of experimental obstructive jaundice

S.Alekberova, F.Jamalov, I.Shafiyev

E.Nabiyeva, M.Mursalov

Azerbaijan Medical University, Baku

In the article have been studied the changes of the biochemical indicators in the blood of rats after the jaundice creating. In the first phase of the study, after

the establishment of experimental cholestasis in animals, the significant increase of biochemical parameters were observed a day later the experiment creating and their concentration were depend on the term of jaundice. In the second and third phases of the study in treatment of the jaundice was used the solution of "Reamberin for infusion". As a result, the effect of the drug used to reduce the intensity of cytolytic and cholestatic syndromes, inhibition of the proinflammatory cytokines production have been identified, and more satisfactory results have been achieved at early started treatment.

Поступила: 08.11.2018

Частота встречаемости этиологического возбудителя при внутриутробной инфекции

С.З.Гараева, А.Э.Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, НИИ педиатрии им. К.Фараджевой, г.Баку

В настоящее время очевидна роль внутриутробных инфекций (ВУИ) в формировании младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности, что, в свою очередь предполагает совершенствование подходов к прогнозированию, диагностике, профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний в периоде новорожденности. Согласно ряду исследований, инфекционные заболевания выявляют у 50-60% госпитализированных доношенных и у 70% недоношенных детей [1, 2, 3]. Ведущая роль ВУИ, особенно смешанных, среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определяет актуальность всестороннего изучения этой проблемы. Повсеместно среди перинатальной патологии отмечается значительное увеличение удельного веса ВУИ с опасностью генерализации процесса и развития сепсиса [3, 4, 5, 6].

Риск развития ВУИ зависит от типа возбудителя, здоровья беременной женщины, а также от эпидемиологической ситуации в данном регионе [4, 7]. Несмотря на специфические особенности различных возбудителей, выявляется определенное сходство вызываемой ими внутриутробной патологии. Это относится к так называемому TORCH-комплексу - токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) и герпес - который характеризуется склонностью к субклиническому течению инфекций у взрослых, возможностью активации латентно текущей инфекции, ранним образованием у плода антител класса IgM и формированием иммунологической толерантности, выраженным тропизмом возбудителя к определенным органам и системам плода, трудностью клинической диагностики и необходимостью использования специальных лабораторных методов. В последние годы возрастание значимости внутриутробных инфекций в перинатологии связано с появлением более информативных методов диагностики и расширением спектра изучаемых возбудителей [2, 7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить этиологическую структуру внутриутробных инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для выполнения пос-

тавленной цели и задач было обследовано 158 новорожденных с внутриутробными инфекциями. Контрольную группу составили 76 относительно здоровых новорожденных без ВУИ. Обе группы разделены на 2 группы 2А доношенных и 2В недоношенных младенцев. Титр специфических IgG и IgM к возбудителям ВУИ в сыворотке крови ребенка определяли методом иммуноферментный анализ (ИФА), а также использовали молекулярно-биологические полимеразная цепная реакция (ПЦР), посев крови для выявления аэробной флоры. Статистическая обработка данных осуществлялась методом вариационной статистики при помощи программного обеспечения MS EXcel-2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Верификация возбудителей внутриутробных инфекций в неонатологии определяет тактику лечения пациента. Выявить и главное обосновать этиологическую значимость в развитии инфекционного процесса того или иного возбудителя, выделенного у пациента сложно. Клиническая картина и морфологические свойства выделенных патогенных агентов могут свидетельствовать об этиологической значимости различных возбудителей. В рамках исследования была проанализирована структура этиологически значимых возбудителей ВУИ в основной группе обследуемых детей.

Результаты обследования серологическим методом 158 новорожденных детей, находившихся на лечении в НИИ Педиатрии, представлены в таблице 1.

Анализ структуры этиологически значимых возбудителей ВУИ у детей основной группы показал, что преобладающей в данной группе является цитомегаловирусная инфекция - IgG $99,1 \pm 0,9\%$ и $100,0\%$, соответственно, в группах обследования доношенных и недоношенных детей. При активации персистирующей ЦМВИ уровень серологических маркеров IgM выявляли в $39,1 \pm 4,7\%$ и $31,3 \pm 6,7\%$ в 2А и 2В группах, соответственно.

Токсоплазмоз встречается в нашем регионе намного реже, чем ЦМВИ. Высокое содержание IgG в сыворотке крови отмечено у недоношенных новорожденных 2В группы при токсоплазмозе - $75,0 \pm 6,3\%$, у доношенных 2А группы - $50,9 \pm 4,8\%$, что статистически достоверно различается между

Таблица 1. Серологический анализ крови

Инфекция	Антитела	2А (n=110)	2В (n=48)	χ^2 ; p
ЦМВИ	IgG	109 99,1±0,9%	48 100,0%	$\chi^2=0,18$; p > 0,05
	IgM	43 39,1±4,7%	15 31,3±6,7%	$\chi^2=0,88$; p > 0,05
Токсоплазмоз	IgG	56 50,9±4,8%	36 75,0±6,3%	$\chi^2=7,97$; p < 0,01
	IgM	21 19,1±3,7%	11 22,9±6,1%	$\chi^2=0,30$; p > 0,05
ВПГ	IgG	34 30,9±4,4%	14 29,2±6,6%	$\chi^2=0,05$; p > 0,05
	IgM	12 10,9±3,0%	2 4,2±2,9%	$\chi^2=1,14$; p > 0,05
Хламидии	IgG	7 6,4±2,3%	3 6,3±3,5%	$\chi^2=0,11$; p > 0,05
	IgM	1 0,9±0,9%	1 2,1±2,1%	$\chi^2=0,03$; p > 0,05
Рубелла	IgG	1 0,9±0,9%	1 2,1±2,1%	$\chi^2=0,03$; p > 0,05
	IgM	—	—	—

собой ($\chi^2=7,97$; p<0,01). Выявление антител класса М отмечалось в 19,1±3,7% и 22,9±6,1% случаев в 2А и 2В группах, соответственно.

Уровень антител класса G к ВПГ в крови новорожденных составляет 30,9±4,4% и 29,2±6,6% у доношенных и недоношенных детей основной группы, соответственно. Частота определения анти-ВПГ класса М составляет у доношенных новорожденных 2А группы 10,9±3,0%, у недоношенных 2В группы - 4,2±2,9%.

У доношенных и недоношенных новорожденных основной группы практически в одинаковой степени выявлялся высокий титр антихламидийных иммуноглобулинов класса G - 6,4±2,3% и 6,3±3,5%, соответственно. Антитела к *Chlamydia trachomatis* типа М определяются в 2А группе в 0,9±0,9% случаев, в 2В группе - 2,1±2,1%.

Специфические IgG к вирусу краснухи были обнаружены у 1 доношенного и 1 недоношенного новорожденного ребенка из основной группы, что составило 0,9±0,9% и 2,1±2,1%, соответственно, тогда как антитела класса М не были выявлены в обеих группах исследуемых детей.

Таким образом, эпидемиологическая ситуация среди обследованных новорожденных детей с ВУИ такова, что по ЦМВИ практически 100% этих детей имеют антитела класса G; 50-75% детей имеют антитела этого класса к токсоплазмам, около 30% - к ВПГ. Самыми распространенными среди патогенов, вызывающих развитие внутриутробных инфекций у новорожденных детей, являются цитомегаловирус (ЦМВ), ВПГ, возбудители хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*) и токсоплазмоза

(*Toxoplasma gondii*). Среди TORCH-инфекций по встречаемости антител к ним у новорожденных на первом месте стоит ЦМВИ.

Известно, что серологическая диагностика допускает возможность ложноположительных результатов. Помимо этого, у новорожденных возможно отсутствие продукции антител к разным антигенам. Особенность диагностирования методом ИФА у новорожденных заключается в снижении специфичности метода в результате наличия определенных контаминантов и недостаточности чувствительности обнаружения патогенных агентов. Поэтому достоверным лабораторным методом диагностики инфекционных заболеваний является выявление геномов патогенных агентов с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР). В наших исследованиях был использован метод ПЦР (табл. 2).

Так, у доношенных новорожденных основной 2А группы ДНК ЦМВ определялся в 45,7±4,7%, ДНК *Toxoplasma gondii* - 20,0±3,8%, ДНК ВПГ - 11,4±3,0% случаев. Тогда как, у недоношенных новорожденных 2В группы ДНК ЦМВ определялся у половины обследованных детей - 50,0 ±7,2%, а ДНК ВПГ и *Toxoplasma gondii* - одинаково по 12,5±4,8% в каждом случае.

Итак, результаты ПЦР исследования показали наиболее высокую частоту встречаемости в этиологической структуре ВУИ цитомегаловирусной, герпесвирусной инфекции и токсоплазмоза как у доношенных, так и у недоношенных детей основной группы.

У всех новорожденных с ВУИ до начала лече-

Таблица 2. Результаты ПЦР исследования

ПЦР	ЦМВ	ВПГ	Toxoplasma gondii
2 А Группа	16 (45,7±4,7%)	4 (11,4±3,0%)	7 (20,0±3,8%)
2 В Группа	4 (50,0±7,2%)	1 (12,5±4,8%)	1 (12,5±4,8%)

ния проводили бактериологическое исследование крови.

У детей обследуемых групп бактериологическим методом из различных локусов были определены патогены: представители условно-патогенной флоры - *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus B*. Стафилококковая инфекция выявлялась в 19,1±3,7% у доношенных и 25,0±6,3% - у недоношенных новорожденных. Стрептококковая инфекция регистрировалась намного реже - 6,4±2,3% и 4,2±2,9% в 2А и 2В группах, соответственно.

Итак, ведущие позиции имеют инфекции, вызванные условно-патогенной флорой: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus B*. Эти возбудители при сопоставлении с клинико-лабораторной картиной течения ВУИ у новорожденных, выявлении идентичной флоры у матери, отсутствии других микробных патогенов были расценены как этиологически значимые.

Таким образом, из TORCH-инфекций по частоте встречаемости антител к ним у новорожденных цитомегалия стоит на первом месте. Распространенными среди патогенов, вызывающих развитие внутриутробных инфекций у новорожденных детей, являются цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ), а также возбудители хламидиоза (*Chlamydia trachomatis*) и токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*).

Комплексное обследование пациента различными методами дает возможность получить более полную информацию как о наличии инфекционного агента, так и об иммунном статусе. Это позволяет более точно ставить диагноз и назначать соответствующее этиотропное лечение с последующим его контролем.

Таким образом, в настоящее время одной из актуальных проблем в неонатологии является проблема внутриутробной инфекции особенно возникающая на фоне сочетанного инфицирования. В свою очередь, профилактика перинатальных инфекций новорождённого является существенным резервом снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quliyev N.C., Poluxova A.Ə., Rəhimova N.C. Bətdaxili infeksiyaların klinikası, diaqnostikası, profilaktikası və müalicəsi metodik tovsıyyə. Bakı, 2012, 53 s.

2. Буданов П.В. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2013, 278 с.

Martin R.J., Fanaroff A.A., Walsh M.C. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant (Current Therapy in Neonatal-Perinatal Medicine) 10th Edition, Kindle Edition. 2014, 1936 p.

3. Борисова Т.Л., Беседина М.В., Зайцева О.В. Особенности клинических проявлений и лечебной тактики при внутриутробных герпесвирусных инфекциях у детей первых месяцев жизни // Педиатрия, 2015, №1, с.79-83.

4. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th ed Philadelphia: Elsevier Saunders Publishing (2011).

5. Kimberlin DW, Gutierrez KM. Herpes Simplex Virus infection. In: Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th edition, CB Wilson, V Nizet, YA Maldonado, JS Remington, JO Klein (eds). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016, p.843-865.

6. Kumar B, Gupta S, editors. Sexually Transmitted Infections. 2nd ed. India: Elsevier, 2012. p.1188.

7. Ширалиева Р.К., Гурбанова Г.М., Рагимова Н.Д. Особенности перинатального поражения у недоношенных детей с внутриутробными вирусными инфекциями // Фундаментальные исследования, 2012, №10 (часть 2), с. 367-370.

8. Murray S.S., McKinney E.S. Foundations of Maternal-Newborn and Women's Health Nursing. Saunders, 2014, 880 p.

SUMMARY

The frequency of occurrence of etiological pathogen in intrauterine infection

S.Garayeva, A.Mamedova

Azerbaijan Medical University, K.Farajeva's Scientific Research Institute of Pediatrics, Baku

The purpose of the study was to study the etiological structure of intrauterine infections. To complete the goal and objectives, 158 newborns with intrauterine infections were examined. The control group consisted of 76 relatively healthy newborns without IUI. Both groups are divided into 2 groups of 2A full-term and 2B premature babies. A comprehensive examination of the patient by various methods makes it possible to obtain more complete information both on the presence of an infectious agent and on the immune status. This allows you to more accurately diagnose and prescribe the appropriate etiotropic treatment with its subsequent control.

Поступила: 14.11.2018

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Результаты оценки клинической эффективности препарата вальцит в комплексной терапии острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых

Н.С.Алиаскерли, М.Г.Алиев, Л.И.Рустамова, И.И.Эрдоган

Азербайджанский медицинский университет, Университет "Одлар Юрду",
НИИ медицинской профилактики им. В.Ю.Ахундова, г.Баку

Терапия герпесвирусных инфекций представляет большие трудности, несмотря на обширный арсенал терапевтических средств, особенно у беременных, новорожденных и детей первых лет жизни, а также у взрослых лиц с различными заболеваниями [1, 2, 3]. В связи с этим в настоящее время внимание врачей привлекает возможность использования иммуноглобулинов для лечения этих инфекций. Исследования, проведенные в этом направлении позволили разработать свечевую форму препарата иммуноглобулинов человека для лечения хронических форм герпетической болезни [4, 5].

Показано влияние модулятора имидамидов иммуноповодного имидазола - производного имидазола на продукцию интерферона и развитие экспериментальной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса [5, 6]. Как показывают результаты ряда исследований комплексное лечение взрослых больных с приобретенной острой манифестной цитомегаловирусной инфекцией с включением противовирусных препаратов приводит к нормализации температуры, купированию органных поражений и улучшению состояния больных [7].

Данные ряда исследователей свидетельствуют о том, что использование препарата ганцикловир при клинически значимых, генерализованных формах ЦМВИ, включающий гепатит, позволяет добиться ощутимого клинического эффекта [1, 3, 8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исходя из вышеотмеченного, цель настоящей работы сводилась к оценке клинической эффективности препарата Вальцит в комплексной терапии острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы клиничко-лабораторные данные 58 женщин обследованных на острую ЦМВИ. Средний возраст женщин составлял 33,5 года. Диагноз "острой приобретенной

ЦМВ-инфекции" подтверждался на основании положительных результатов иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Приобретенную острую ЦМВ-инфекцию диагностировали при наличии антител IgM CMV и отсутствии IgG CMV, а также ДНК вируса в крови.

Наряду с традиционной терапией острой ЦМВИ в комплексной терапии использовался противовирусный препарат Вальцит и иммуномодулятор Тактивин. Вальцит назначался больным в дозе 900 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, Тактивин назначали больным в дозе 0,01% подкожно 2 раза в неделю 10 недель.

Все клинические и лабораторные данные обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Оценку клинической эффективности применения предложенного терапевтического подхода с использованием противовирусного препарата Вальцит и иммуномодулятора Тактивин проводили на основании динамики клинических проявлений, жалоб и ПЦР-диагностики. При анализе динамики патогномичных клинических штаммов следует обратить внимание на следующие симптомы: лихорадка, интоксикация и гепатоспленомегалия. Наблюдение проводилось в 2-х группах: I группа - больные, получавшие традиционную терапию; II группа - больные, получавшие предложенный терапевтический подход.

Каждая из наблюдаемых групп состояла из 25 больных, максимально приближенные друг к другу по полу, возрасту и проявлению клинических симптомов.

При анализе динамики клинических проявлений у больных I группы исчезновение лихорадки отмечалось на 16 день, интоксикация уменьшилась на 17 день и гепатоспленомегалия почти исчезла на 18 день (рис. 1).

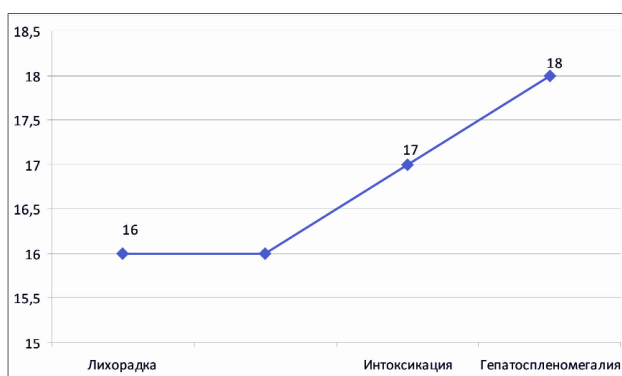


Рис. 1. Динамика клинических проявлений у больных острой ЦМВИ, получавших традиционную терапию

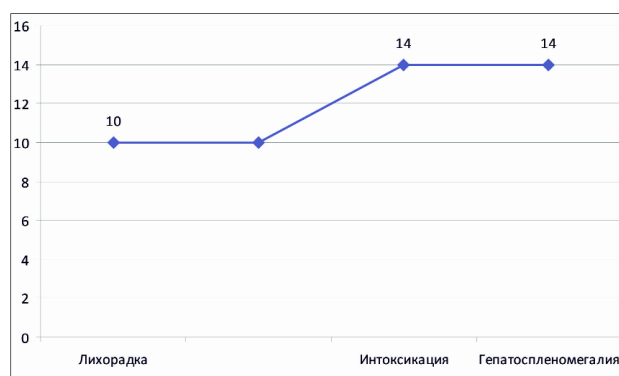


Рис. 2. Динамика клинических проявлений у больных острой ЦМВИ, получавших предложенный терапевтический подход

Анализ динамики клинических проявлений у больных II группы, получавших предложенный терапевтический подход показал, что на фоне проводимого лечения уже на 10 сутки отмечалась нормализация температуры, на 14 день уменьшение интоксикации и нормализация размеров печени и селезенки (рис. 2).

По анализу результатов ПЦР диагностики можно констатировать наиболее низкий уровень определения вирусной нагрузки через месяц после лечения в группе больных, получавших предложенный терапевтический подход, что подтверждается данными иммуноферментного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crowley B. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection // J. Antimicrob. Chemother., 2012, v. 50, № 3, p.435-436.
2. Luvira V., Chamhanchanunt S., Bussaratit V. et al. Seroprevalence of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais // Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Helh., 2012, v.43 (6), p. 1419-1425.
3. Tezer H., Secmeer G., Kara A. et al. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children // Turk. J. Pediatr., 2008, v. 50, № 3, p.228-234.
4. Климова Р.Р., Момотюк Е.Д., Демидова Н.А. и др. Димерные бисбензимидазолы подавляют инфекции, вызванные вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом человека в клеточных культурах // Вопросы вирусологии, 2017, № 4, с.162-168.
5. Смирнов В.С., Петленко С.В. Влияние имихимода на продукцию интерферона и развития экспериментальной инфекции, вызванной вирусами простого герпеса // Вопросы вирусологии, 2017, № 3, с.128-134.
6. Leeyaphan C., Surawan T., Chirachanakul P. et al. Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study // Int. J. Infect. Dis., 2015.
7. Жукова Л.И., Ковалевская О.И., Лебедев В.В., Городин В.Н. Приобретенная острая манифестная цитомегаловирусная инфекция у иммуносохранных взрослых больных //

- Эпидемиология и инфекционные болезни, 2014, № 1, с.11-16.
8. Дегтярева А.В., Зубков В.В., Непша О.С. и др. Опыт применения ганцикловира при лечении генерализованной формы врожденной цитомегаловирусной инфекции // Акушерство и гинекология, 2012, № 5, с.103-108.
 9. Amir J., Wolf D., Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir // Eur. J. Pediatr., 2011, vol. 169, № 9, p.1061-1067.

SUMMARY

The results of evaluation on the clinical efficacy of valsit in comprehensive therapy of cytomegalovirus infection in adults
N.Aliaskerli, M.Aliyev, L.Rustamova, I.Erdogan

Azerbaijan Medical University, "Odlar Yurdu" University, V.Y.Akhundov's Scientific-Research Institute of Medical Prophylaxis, Baku

The aim of this investigation is to evaluate clinical efficacy of Valsit in comprehensive therapy of cytomegalovirus infection in adults. For this purpose 58 women with acute cytomegalovirus infection have been observed. The middle age of women was 33.5 years. Patient divided into 2 groups. The first group of patient was given the traditional therapy and the second group of patients with acute cytomegalovirus infection was given Valsit and immunomodulator Tactivin. The results of PCR diagnosis showed that the proposed therapeutical approach is more effective than traditional therapy of acute cytomegalovirus infection in adults.

Поступила: 16.11.2018

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 100-ЛЕТИЮ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Об идеологических предпосылках формирования и развития концепции о лимфомах

М.К.Мамедов, Ю.А.Ахмедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

Сто лет назад произошло событие, положившее начало формированию обособленного и самостоятельно развивающегося направления в учении о злокачественных опухолях (ЗО) - это направление оказалось связанным с изучением особенностей ЗО, исходящих из клеток кроветворных тканей.

Действительно, в 1918 г крупный немецкий патолог ученик Вирхова, профессор патологии Геттингенского, а затем Берлинского университетов Иоганесс Орт (J.Orth), рассматривая своеобразие морфологического субстрата и некоторые особенности развития и распространения нескольких опухолевых заболеваний кроветворной системы, отличающие их от "солидных" ЗО, объединил их под названием "гемобласты". При этом среди последних Орт выделил 2 группы заболеваний: к 1-й группе он отнес все "лейкемии", а ко 2-й - лимфомы. Однако, термин "лимфома"(ЛФ) закрепился в вокабуляре врачей лишь Англии и США и обрел международное распространение лишь во второй половине XX в [1].

Намереваясь в настоящем сообщении кратко охарактеризовать особенности эволюции взглядов на ЛФ, происходившей на протяжении минувшего века, мы не можем не вспомнить и предшествующий более, чем 80-ти летний период, который ознаменовался формированием первых представлений о ЛФ, как об особой группе ЗО.

Как известно, первая в хронологическом отношении ЗО из этой группы была описана английским врачом Т.Ходжкиным еще в 1832 г - в 1865 г обусловленную ею болезнь англичанин С.Уилкс назвал "болезнью Ходжкина" (это название широко использовалось 130 лет).

Хотя на опухолевую природу болезни Ходжкина (БХ) еще в 1838 г указал известный английский врач Р.Брайт, ее долго считали результатом инфек-

ционно-воспалительного поражения лимфатических узлов. В итоге нозологическая самостоятельность БХ еще многие годы оставалась недоказанной, а факты ее принадлежности онкологической патологии оставались непризнанными. Только в 1890 г С.Я.Березовский в России, а в конце 90-х гг XIX в венские врачи Р.Пальтауф и К.Штернберг описали гигантские клетки, характерные для БХ. Таким образом, нозологическая самостоятельность БХ была доказана лишь в самом начале XX в.

Важной вехой развития учения о ЛФ следует считать и появление в литературе термина "лимфосаркома" (ЛС), который впервые в 1863 г был использован великим немецким патологом Р.Вирховым (заметим, что в 1845 г Вирхов ввел в науку термин "лейкемия", обозначавший неоднородную группу болезней, при которых число лейкоцитов в периферической крови значительно увеличивается).

Уже в 1881 г выдающийся немецкий хирург Т.Бильрот ввел в литературу термин "злокачественная ЛФ", который сегодня повсеместно используется для обозначения совокупности всех морфологически гетерогенных ЗО гемопоэтического и лимфоидного гистогенеза.

В 1892 г А.Дрешфельд, а позднее и другие исследователи детально описали основные клинические отличия БХ от ЛС. К началу XX в было установлено, что несмотря на эти отличия, БХ и ЛС характеризуются определенным сходством и, при этом, существенно отличаются от ЗО, происходящих из других тканей и имеющих отчетливо выраженный первичный очаг злокачественного роста. Это позволило рассматривать их как две разновидности ЛФ [2].

Тем временем, развивались и расширялись представления о лейкомиях, которые даже в начале

XX в еще не считались неопластическими процессами. К 2001 г выдающийся немецкий ученый П.Эрлих, к этому моменту создавший дуалистическую теорию кроветворения, изучив изменения клеточного состава крови, происходящие при лейкомих, отметил высокую пролиферативную активность клеток крови. Лишь в 1904 г Дж.Банги в Италии и в 1906 г К.Зиглер в США выдвинули гипотезу о том, что в основе лейкомих лежит интенсивная и неупорядоченная пролиферация разных клеток кроветворной ткани.

Вскоре было показано существование лейкомих с разной морфологией опухолевых клеток, а также несколько сходных заболеваний, имеющих определенные отличия друг от друга.

И, наконец, в 1921 г датский патолог В.Эллерман (в 1908 г он впервые вместе с О.Бангом открыл вирус лейкомии кур) заменил термин "лейкемия" на более удачный термин "лейкоз" (ЛЗ), поскольку наличие гиперлейкоцитоза в крови не является обязательным атрибутом болезни. При этом, он учитывал и то, что при ЛЗ опухолевые клетки могут принадлежать не только к лимфоидному, но и к другим (миелоидному, эритроидному) рядам кроветворения.

Таким образом, к концу второго десятилетия XX в сформировалось представление, с одной стороны, об определенном сходстве БХ и ЛС и возможности их условного объединения под названием "ЛФ", а с другой стороны, вовлечение в неопластический процесс одних и тех же кроветворных клеток как при ЛФ, так при ЛЗ.

Но главное, что к этому времени были установлены не только определенное сходство ЛЗ и ЛФ, но и их отличия. В частности, эти две группы заболеваний объединяет то, что в их основе лежит опухолевое перерождение кроветворных клеток. Основное различие этих заболеваний состоит в том, что при ЛЗ эти клетки изначально находятся в костном мозге, в то время как при ЛФ трансформированные клетки появляются в скоплениях лимфоидной ткани за пределами костного мозга (чаще всего, в лимфатических узлах) - они формируют первичный очаг поражения (способный увеличиваться *in loco*), напоподобие солидных ЗО.

Если при ЛЗ происходит диссеминация опухолевых клеток по всему организму, то при ЛФ эти клетки способны не только, распространяться по организму, как при ЛЗ, но и, как при солидных ЗО, метастазировать в другие ткани и органы. Именно с учетом этих моментов И.Орт и предложил объединить ЛФ и ЛЗ под общей рубрикой "гемобластозы".

В дальнейшем гемобластозы стали разделять на системные и регионарные. Этой точки зрения придерживались такие известные гематологии как У.Дамешек в США и И.А.Кассирский в бывшем СССР: системные они называли "лейкемическими" гемобластозами (протекающими с первичным поражением костного мозга), а регионарные - "нелейкемическими" гемобластозами, поскольку при них опухолевые клетки в костный мозг могут проникать лишь в финале заболевания.

Наконец в 1962 г французские гематологи Жорж Матэ и Габриэль Семан, исходя из мезенхимального гистогенеза гемопоэтических тканей, предложили все нелейкемические гемобластозы объединить в группу "гематосарком", в состав которой вошли все известные ЛФ. Основой для этого предложения послужили, с одной стороны, отсутствие принципиального отличия ЛЗ от ЛФ по клеточному составу, а с другой стороны, существование связи между ними, которая проявлялась в форме как развития ряда промежуточных состояний между ЛЗ и ЛФ, так и случаев их взаимной трансформации [3].

Следует иметь ввиду, что на протяжении XX в, по мере накопления новых сведений об этих ЗО, взгляды на них постоянно менялись. Это выразилось в том, что начиная с конца первой трети XX в стали появляться различные гистологические классификации этих неоплазий. При этом, для разграничения морфологических вариантов БХ в разные годы были предложены разные классификации, специально разработанные для этой цели.

Между тем, к началу второй половины XX в были описаны несколько ЛФ, не относящиеся к БХ и носящих разные названия - ретикулосаркома, плазмацитома, грибовидный микоз, ЛФ Беркитта и др. При этом, хотя некоторые исследователи считали их самостоятельными вариантами ЛС, степень близости таких ЛФ друг к другу оставалась неизвестной, что препятствовало их группировке. Это вносило определенную путаницу в терминологию и требовало упорядочения соответствующих клинико-морфологических характеристик таких ЛФ и связанных с ними заболеваний [4].

Надо признать, что в подобной ситуации разграничению таких ЛФ в немалой степени послужило появление к этому моменту в лексиконе англо-американских врачей "технического" термина "неходжкинские ЛФ" (*non-Hodkin's lymphomas*). Этот термин, с одной стороны, объединял разные типы ЛФ в одну группу, а с другой стороны, указывал на отсутствие их связи с БХ (последнюю в профессиональном обиходе также нередко неофициально именовали "ходжкинской ЛФ"). И именно

эта ситуация привела к появлению нескольких различных классификаций ЛФ, не относящихся к БХ [5].

Не останавливаясь на сущности ранних классификаций как БХ, так и других ЛФ, большинство из которых сегодня сохранило лишь исторический интерес, отметим лишь то, что впервые все эти типы ЛФ были включены в одну и ту же классификационную систему лишь в середине 70-х гг XX в. Таковой стала разработанная в начале 70-х гг XX в экспертами ВОЗ классификация, которая вошла в науку под названием "Классификация гемобластозов в 1976 г ВОЗ" (1976 г) и ознаменовала начало современного этапа глубокого и всестороннего наукомого изучения ЛФ и разработки их современной номенклатуры.

Эта гистологическая и цитоморфологическая классификация, воплотившая в себя позитивные моменты прежних классификаций ЛФ, состояла из 2 частей: классификация ЛЗ и классификация ЛФ. Раздел, относящийся к ЛФ включал 7 рубрик, одна из которых была посвящена БХ, а 6 оставшихся - другим типам ЛФ. И хотя появление этой классификации имело большое теоретическое и даже клиническое значение, она не была свободна от недостатков.

Поэтому вскоре группа ученых из Национального института рака (США) с учетом предыдущего опыта начала работу по совершенствованию классификации ЛФ, не относящихся к БХ. В итоге в 1982 г эта группа разработала клинически ориентированную классификацию, условно названную авторами "Рабочей классификацией ЛФ". Именно в этой классификации ЛФ, не относящиеся к БХ, были впервые объединены под общей рубрикой "неходжкинские" ЛФ (НХЛ) [6].

Надо отметить, что к этому периоду времени относится и завершение процесса окончательного разделения учения о гемобластозах на два самостоятельных направления. Первое из них - "лейкология" к этому времени обрело статус одной из важных частей гематологии, а второе - охватывающее проблему диагностики и лечения ЛФ, стало неотъемлемой частью онкологии [4].

"Рабочая классификация ЛФ" была построена на основе данных о гистологии НХЛ, которые в зависимости от особенностей их клинко-патогенетической эволюции и "ответа" на адекватное лечение, а также выживаемости больных были выделены низкая, промежуточная и высокая степень злокачественности этих ЛФ.

И хотя эта классификация в дальнейшем несколько раз (в 1984 г, в 1990 г) совершенствовалась и адаптировалась к Международной классифика-

ции болезней (МКБ) 10-го издания, она не могла в полной мере удовлетворить требования клиницистов и связать морфологические типы ЛФ с их прогнозом.

Поэтому ей на смену пришла более совершенная в этом отношении классификация, разработанная международной группой ученых в 1994 г и получившая название "Пересмотренной Евро-Американской классификации лимфоидных неоплазий" или Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms (REAL-classification). Эта классификация, включавшая наиболее важные детерминанты морфологии и клинического течения, отвечала многим требованиям, как патологов, так и клиницистов, а ее использование позволяло повысить качество диагноза и его прогностическую ценность.

К концу XX в REAL-классификация, являвшаяся логическим завершением развития классификаций ЛФ, рассматривалась как наиболее исчерпывающая совокупность известных форм ЛФ и как важный шаг на пути к биологической ориентировке в стадировании ЛФ и адаптации классификационной системы к имевшимся в то время знаниям, технике и методам исследования.

И хотя эта классификация лишь суммировала и уточнила ранее распознанные формы ЛФ, она включила основные детерминанты морфологии и клинического течения и потому могла служить патологам и клиницистам для дальнейшего улучшения диагностики и лечения ЛФ.

Однако процесс совершенствования классификации ЛФ продолжался и в 2001 г была разработана еще более совершенная и удобная классификация лимфоидных опухолей, дополненная новой информацией о происхождении и механизмах развития ЛФ - ее назвали "новой" классификацией ВОЗ (3-го пересмотра). Заметим, что именно в этой классификации термин "болезнь Ходжкина" был официально заменен термином "ходжкинские лимфомы" [7].

Время показало, что использованные этой классификации оказались не только более удобным в клиническом отношении, но и перспективным в отношении ее дальнейшего развития. Неудивительно, что в 2008 г, на ее основе была разработана "новейшая" классификация лимфоидных опухолей ВОЗ (4-го пересмотра), в создании которой приняли участие более сотни патологов из 22 стран мира. Последняя классификация содержала новые положения, открывающие пути к лучшему определению гетерогенных или неясных нозологических форм ЛФ.

Не останавливаясь на деталях структуры дан-

ной классификации ЛФ, которая обстоятельно представлена и охарактеризована в целом ряде работ [25, 26], отметим, что в ней четко указывается важность учета целого ряда факторов, которым ранее не придавалось классификационно-критериальное значение.

В числе таких были: анатомическая локализация опухоли, возраст пациента, наличие типичных цитогенетически значимых хромосомных аномалий, данные о линейном происхождении клеток ЛФ и об экспрессии онкогенов и генов-супрессоров, сведения о детальном иммуноцитохимическом фенотипе клеток, сведения о реаранжировках генов антигенов-рецепторов и даже о вероятной этиологии ЛФ и их связи с вирусными (вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 8 типа, HTLV-1 и вирус гепатита С) и бактериальными агентами (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* или *B.burdoferi*) или же возможная связь с поликлональной активацией лимфоцитов или же с иммуносупрессией [8, 9].

И наконец, в этой классификации был развит предложенный еще в REAL-классификации подход по выделению вялого, агрессивного и высокоагрессивного течения ЛФ. Вместе с тем, в отличие от REAL-классификации, в данной классификации при наиболее распространенных формах ЛФ предусматривалась необходимость ведения учета частоты "лейкемизации ЛФ", т.е. поражения костного мозга.

Появление последней классификации ЛФ показало, что современная диагностика ЗО лимфоидного гистогенеза должна основываться на результатах клинических, патогистологических, иммуногистохимических исследований, результатов цитоморфологического исследования периферической крови и пунктатов костного мозга, дополненных данными иммунофенотипирования клеток, а для уточненной диагностики в ряде сомнительных случаев (и с прогностической целью), данными молекулярно-генетического анализа [10].

Завершая настоящий очерк, кратко охарактеризуем ныне существующие взгляды на ЛФ, которые по официальным данным ряда международных организаций, ведущих статистический учет этих ЗО, составляют не более 4% всех регистрируемых в мире злокачественных новообразований.

Сегодня ЛФ по-прежнему делят на две основные группы: лимфомы Ходжкина, составляющие от 20 до 30% всех ЛФ и неходжкинские лимфомы, формирующие до 90% всех ЛФ.

ЛФ Ходжкина представляет собой самостоятельное онкогематологическое заболевание, при котором морфологически характерные неопластические

клетки, рассеяны среди окружающих воспалительных клеток и составляют лишь около 2% объема опухолевой массы.

По классификации ВОЗ (2008), основанной на морфологических, фенотипических и молекулярных характеристиках болезни, ХЛ делится на 5 морфологических вариантов, 4 из которых формируют "классическую" форму этой болезни, а 5-й вариант - нодулярное лимфоидное преобладание - представляет ее "неклассическую" формы.

Неходжкинские ЛФ - это группа неоднородных (в клиническом, гистологическом, молекулярно-генетическом и иммунологическом отношениях) онкогематологических заболеваний, в основе которых лежит развитие лимфоидных по гистогенезу ЗО и в абсолютном большинстве случаев исходящих из иммунокомпетентных клеток (имеющих маркеры либо В-, либо Т-лимфоцитов), находящихся на разных стадиях дифференцировки и созревания этих клеток.

По классификации ВОЗ (2008) среди НХЛ различают 36 вариантов ЗО: 21 из них имеет В-клеточное происхождение, а 15 имеет Т-клеточное (исключая новообразования неясного происхождения). Интересно, что в этой классификации к группе НХЛ принадлежат хронический лимфолейкоз и его нелейкозный вариант (т.е. малая лимфоцитарная ЛФ), а также плазмоклеточные ЗО.

Итак, за вековой период изучения ЛФ несколько изначальных теоретических концепций превратились в существующие сегодня обширные и всесторонние представления как о самих ЛФ, так и об обусловленных ими заболеваниях. Этот факт дает основание для надежд на то, что дальнейшее развитие концепции о ЛФ позволит разработать не только достаточно эффективные методы лечения связанных с ними заболеваний, но и их профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краевский Н.А., Неменова Н.М. Классификация опухолевых поражений (гемобластозов) и предопухолевых состояний кроветворной ткани. // Архив патологии, 1971, N.3, с.12-17;
2. Neoplasms of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed.N. Thomas. Prague, 1996, 298 p.
3. Клиническая онкология. Под ред. Н.Н.Блохина и Б.Е.Петрсона. М: Медицина, 1977;
4. Клиническая гематология. Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007, с.1127;
5. Мамедов М.К., Оруджев Э.М. Развитие номенклатуры и классификации лимфом. // Азерб. Ж. онкологии, 1997, N.1, с.3-5;
6. Мамедов М.К., Мусаев И.М. Эволюция критериев и развитие подходов к разработке современной клинико-морфологической классификации лимфом. // Азерб. Ж. онкологии, 2014, N.2, с.20-26;
7. Глузман Д.Ф., Скрыренко Л.М., Надгорная В.А., Абраменко

- И.В. Новая классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. // Онкология, 2001, N.4, с.299-300;
8. Мамедов М.К. Лимфома Беркитта и вирус Эпштейна-Барр - первая естественная модель вирусассоциированного канцерогенеза у человека. // Биомедицина, 2018, N.3, с.46-53;
9. Мамедов М.К., Халафова Л.П., Ахмедов Ю.А. К вопросу о роли ДНК-содержащих вирусов в этиопатогенезе лимфом. // Азерб. Ж. онкологии, 2018, N.1, с.117-119;
10. Глузман Д.Ф., Сютренко Л.М., Коваль С.В. и др. О природе и новой классификации лимфоидных опухолей. // Онкология, 2012, N.2, с.117-125.

SUMMARY

Ideological reasons of lymphomas' conception forming and development

M.Mamedov, Y.Akhmedov

National Center of Oncology, Baku

The paper reviewed evolution of conception about lymphomas for last 100 year on the basis of hemoblastosis primary theory development.

Поступила: 21.11.2018

ХРОНИКА

О присуждении нобелевской премии в 2018 году



Джеймс Эллисон



Тасуку Хондзе

В 2018 г Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена "за разработку противораковой терапии путем торможения негативной регуляции иммунной системы" американцу Джеймсу Эллисону (James Allison) из Ракового центра М.Д.Андерсона Техасского университета и японскому ученому Тасуку Хондзе (Tasuku Honjo) из Киотского университета.

Эллисон и Хондзе на протяжении многих лет занимались изучением расположенного на поверхности лимфоцитов белка CTLA4, выполняющего функцию "контрольной точки", активация которой подавляет развитие иммунного ответа.

Ученые выяснили, что воздействуя на этот белок, как на "контрольную точку", можно подавить негативную регуляцию иммунного ответа на опухоль и, таким образом, эффективно использовать иммунотерапию онкологических заболеваний.