# МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК СЕВЕРНОГО КАВКАЗА


**НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Учредители:**
Ставропольская государственная медицинская академия
Государственный научно-исследовательский институт курортологии
Пятигорская государственная фармацевтическая академия
**Территория распространения:**
Российская Федерация, зарубежные страны
**Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия**
ПИ №ФС77-26521 от 7 декабря 2006 года.

**Ответственный редактор**
Засухина Т. А.
**Перевод**
Знаменская И.А.
Боева О.И.
**Интернет-версия**
Батурин М.В.
**Технический редактор**
Лежнина О.Ю.
**Корректор**
Михайлова 0.В.
**Дизайн и верстка**
Романов М.А.
**Периодичность:**
4 раза в год
**Тираж:** 3500 экз.
**Адрес редакции:**
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310
**Телефоны:** (8652) 35-25-14; 35-32-29
**Факс:** (8652) 35-25-14
E-mail: medvestnik@stgma.ru
WWW-страница: www.medvestnik.stgma.ru
**На 4 стр. обложки фото С. Ягоды «На Эльбрусе»**



**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Главный редактор МИНАЕВ Б. Д.

АКСЕНЕНКО В. А.
БАТУРИН В. А. (зам. главного редактора)
БОЕВ И. В.
БРАГИН Е. А.
ВАСИН В. А.
ВАФИН А. З.
ВОДОЛАЦКИЙ М. П.
ВОРОТНИКОВ А. А.
ГАВРИЛИН М. В.
ЕФИМЕНКО Н. В.
ЕФРЕМЕНКО В. И.
ИСТОШИН Н.Г.
КАЛМЫКОВА А. С.
КОРОБКЕЕВ А. А. (ответственный секретарь)
ЛАВРЕШИН П. М.
НИКОЛЬСКИЙ В. С.
ОГАНЕСЯН Э. Т.
ПАСЕЧНИКОВ В. Д.
ХОДЖАЯН А. Б.
ЧЕБОТАРЕВ В. В.
ЯГОДА А. В. (зам. главного редактора)
ЯКОВЛЕВ В. М.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

АМИЯНЦ В. Ю. (Пятигорск)
АРУШАНЯН Э. Б. (Ставрополь)
БРИН В. Б. (Владикавказ)
ВЕРГЕЙЧИК Е. Н. (Пятигорск)
ЕНИН И. П. (Ставрополь)
КОШЕЛЬ В. И. (Ставрополь)
ЛИЕВ А. А. (Кисловодск)
ЛЕВИТАН Б. Н. (Астрахань)
МАСУЕВ К. А. (Махачкала)
ОНОПРИЕВ В. И. (Краснодар)
ОРЕХОВ К. В. (Ставрополь)
ПЕТРОВ В. И. (Волгоград)
ПОКРОВСКИЙ В. М. (Краснодар)
СОЛОМОНОВ А. Д. (Ставрополь)
СМИРНОВ В. Е. (Ставрополь)
ТЕРЕНТЬЕВ В. П. (Ростов-на-Дону)
ХАЙТ Г. Я. (Ставрополь)
ЧЕРЕДНИЧЕНКО Л. П. (Ставрополь)
ЧЕРНОВ В. Н. (Ростов-на-Дону)
ЯКУШЕНКО М. Н. (Нальчик)

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Экспериментальная медицина*
Д.В. Ефременко, Т.В. Таран, А.С. Кочарян,
Т.М. Головинская, И.В. Кузнецова, А.М. Бабий, А.А. Ефременко
**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНЫ И ТКАНИ МАКРООРГАНИЗМА** ..... 3

А.А. Борздов, О.В. Логвиненко, И.Ю. Борздова, В.И. Ефременко
**ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ ИНТАКТНЫХ ЛИПОСОМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА** ..... 6

*Инфекционные болезни*
Ю.М. Амбалов, Л.П. Сизякина,
О.И. Хоменко, И.Ю. Хоменко, А.А.Хрящиков
**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛАМИВУДИНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В** ..... 9

К.С. Калиаскарова
**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕГИНТРОНА ПРИ 1b-ГЕНОТИПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У КАЗАХОВ** ..... 13

*Педиатрия*
М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева, Э.Ю. Огузова
**РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НАРУШЕНИИ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОЙ АДАПТАЦИИ** ..... 15

В.А. Самойленко, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева
**КЛИНИКО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ** ..... 20

Н.А. Федько, О.И. Галимова, О.А. Литвинова
**ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ С СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА** ..... 25

*Внутренние болезни*
С.Н. Маммаев, С.С. Заглиева, С.Г. Заглиев
**ЦИТОКИНОВАЯ СИСТЕМА И ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ** ..... 29

Н.М. Бурдули, Л.Г. Ранюк
**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ** ..... 33

*Дисплазия соединительной ткани*
И.А. Викторова, С.И. Викторов
**РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МУЖЧИНЫ С МАРФАНОПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ** ..... 36

П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева
**ЗАВИСИМОСТЬ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЭКСПИРАТОРНЫМ СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ И ГЛАВНЫХ БРОНХОВ ОТ КОЛИЧЕСТВА ВНЕШНИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ** ..... 39

М.А. Перекальская
**К ВОПРОСУ О ФЕНОТИПИЧЕСКОМ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОМ КОНТИНУУМЕ И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ** ..... 42

В.А. Еремин, И.В. Телегина
**ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ** ..... 46

*Акушерство и гинекология*
Р.В. Павлов, Л.В. Стариченко, А.А. Акобджанян
**ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ОБМЕНА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ** ..... 48

В.Г. Стуров, С.Я. Анмут, Я.В. Новикова
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА (АНТИСТАКС®) В ЛЕЧЕНИИ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ФЛЕБОПАТИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ** ..... 53

## ОБЗОРЫ

Е.И. Еременко
**ГРУППА БАКТЕРИЙ «BACILLUS CEREUS» - ПРОБЛЕМЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ И ТАКСОНОМИИ** ..... 57

С.А. Гаспарян, Н.В. Подина, О.А. Гондаренко
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО И ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ** ..... 61

**Правила оформления статей** ..... 64

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.125:616.951-084

# ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНЫ И ТКАНИ МАКРООРГАНИЗМА

**Д.В. Ефременко, Т.В. Таран, А.С. Кочарян, Т.М. Головинская, И.В. Кузнецова, А.М. Бабий, А.А. Ефременко**
**Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт**

**Вопросы доставки лекарств непосредственно в пораженные органы, ткани и клетки макроорганизма в настоящее время актуальны для фармакологической индустрии. Особое внимание уделяется разработке путей и средств доставки известных лекарственных препаратов с помощью липосом, а также механизмам их взаимодействия с биологическими объектами [1]. Так, обычно большая часть содержимого липосом поглощается клетками печени и селезенки путем эндоцитоза носителя, который заканчивает свой путь в лизосомальном аппарате. Интенсивность захвата может изменяться в зависимости от размера, поверхностного заряда и состава липосом. Таким образом, липосомы особенно привлекательны как средство направленной доставки препаратов во внутриклеточную среду органов ретикуло-эндотелиальной системы, в частности, в купферовские клетки (звездчатые ретикулоэндотелиоциты) печени и макрофаги селезенки, которые являются основными областями конечной локализации липосом [3]. Способность бислойных липидных везикул при определенных условиях преодолевать желудочно-кишечный барьер, сохраняя нативность иммобилизованных в них веществ, создает возможность введения многих липосомальных препаратов перорально. Введение в состав липидных везикул холестерина повышает их стабильность в желудочно-кишечном тракте, что предотвращает гидролиз иммобилизованных в липосомы препаратов. Целостность мембраны липосом нарушается в присутствии желчи, однако, добавление белка или фосфолипидов к суспензии стабилизирует их, предотвращая разрушение. Если липиды, из которых готовят липосомы, выделены из каких-либо органов и тканей, то способность бислойных везикул соединяться с их клетками значительно возрастает, так как каждому типу мембран соответствует определенное, характерное только для него соотношение полярных липидов. Липиды в какой-то степени определяют узнавание клеток.**

Была поставлена цель изучения возможности направленной доставки липосомальных форм препаратов в органы и ткани макроорганизма, имеющие клетки ретикулоэндотелиальной системы, для чего был использован бычий сывороточный альбумин (БСА) в свободной и липосомальной формах, распределение которого изучали в организме опытных животных белых мышей.

**Материал и методы.** Одним из способов изучения распределения липосомальных форм препаратов в макроорганизме является использование в качестве маркера радиоактивного препарата йода-125. В эксперименте использовали йодид натрия йод-125 ФГУП НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина» Федерального агенства по атомной энергии с паспортной активностью основного радионуклида 40 МБк, объемной активностью 1000 МБк/мл, pH 10. Необходимыми предпосылками для мечения белков и пептидов йодом-125 является присутствие в них тирозиновых или гистидиновых остатков аминокислот или наличие свободной аминогруппы [2]. Введение внешней метки йод-125 обычно используется при работе с белками и крупными пептидами, так как при этом способе маркирования можно получить соединения с высокой радиоактивностью.

В эксперименте использован хлорамин Т-метод – самый популярный метод мечения белков и полипептидов. Принцип реакции состоит в окислении йодида натрия с последующим электрофильным замещением атома водорода в тирозиновом или гистидиновом кольце.

В ходе эксперимента нами были использованы следующие материалы – фосфатидилхолин, холестерин, бычий сывороточный альбумин, йод-125, хлорамин-Т, L-цистеин, сефадекс G-25, трихлоруксусная кислота.

Для проведения реакции радиоактивного мечения БСА йодом-125 в пробирку отобрали 2 мкл 0,05 М натрий фосфатного буфера (НФБ) pH 7,4. Добавляли 2 мкл раствора БСА в 0,05 М НФБ pH 7,4 (содержание БСА 5 мкг в 2 мкл раствора). В ту же пробирку добавляли 4 мкл (4 МБк) йода-125. Для связывания белка с радиоактивным препаратом добавляли 2 мкл раствора хлорамин-Т в 0,05 М НФБ pH 7,4 (содержание хлорамина-Т 0,24 мкг в 2 мкл раствора). Через 10 минут для

*Таблица*

**Среднее содержание липосомального (опыт) и интактного (контроль) бычьего сывороточного альбумина на орган при пероральном введении в дозе 6,8 мкг на белую мышь**

| Орган или ткань | | Среднее содержание препарата (мкг на орган) и соотношение опыт/контроль по срокам вскрытия, ч | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 4 | 12 | 30 |
| Кровь | опыт | 0,11±0,001 | 0,245±0,049 | 0,138±0,019 | 0 |
| | конт. | 0,216±0,058 | 0,268±0,062 | 0,154±0,019 | 0,001±0,001 |
| | о/к | 0,51 | 0,91 | 0,9 | - |
| Печень | опыт | 0,059±0,01 | 0,045±0,006 | 0,022±0,007 | 0,08±0,002 |
| | конт. | 0,043±0,014 | 0,035±0,007 | 0,016±0,005 | 0 |
| | о/к | 1,37 | 1,29 | 1,38 | - |
| Селезенка | опыт | 0,068±0,004 | 0,076±0,023 | 0,025±0,008 | 0,01±0,002 |
| | конт. | 0,036±0,013 | 0,049±0,022 | 0,02±0,008 | 0,001±0,001 |
| | о/к | 1,89 | 1,55 | 1,25 | 10 |
| Желудок | опыт | 0,265±0,005 | 0,193±0,083 | 0,098±0,044 | 0,057±0,016 |
| | конт. | 0,241±0,084 | 0,141±0,065 | 0,078±0,025 | 0,038±0,018 |
| | о/к | 1,1 | 1,37 | 1,26 | 1,5 |
| Легкие | опыт | 0,109±0,019 | 0,232±0,017 | 0,052±0,012 | 0,014±0,011 |
| | конт. | 0,047±0,024 | 0,083±0,01 | 0,033±0,006 | 0,003±0,001 |
| | о/к | 2,32 | 2,8 | 1,58 | 4,67 |
| Кишечник с брыжеечным лимфоузлом | опыт | 1,004±0,134 | 0,386±0,183 | 0,318±0,095 | 0,112±0,039 |
| | конт. | 0,879±0,178 | 0,245±0,025 | 0,126±0,018 | 0,077±0,011 |
| | о/к | 1,14 | 1,58 | 2,52 | 1,45 |

*Примечание. Статистическую обработку результатов эксперимента проводили, используя программу MS Office Excel XP.*

остановки реакции в пробирку помещали 2 мкл раствора L-цистеина в дистиллированной воде (содержание L-цистеина 0,48 мкг в 2 мкл раствора). На заключительном этапе добавляли 12 мкл элюирующего буфера с БСА (0,05 М НФБ pH 7,4 с 0,1% БСА).

Для определения процента связывания радиоактивной метки с белком из реакционной смеси отобрали в отдельную пробирку 1 мкл, добавляли 300 мкл элюирующего буфера с БСА (0,05 М НФБ pH 7,4 с 0,1% БСА). Из данного разведения отобрали 2 пробирки по 10 мкл, в каждую из них добавили по 200 мкл стабилизирующего буфера (0,1 М НФБ с 1% БСА). Измерили радиоактивность в этих двух пробирках на γ-счетчике колодезного типа. Активность в первой пробирке – 5000 Бк (Т1). Активность во второй пробирке – 5000 Бк (Т2). Средняя активность в двух пробирках (Т1 + Т2)/2 = (5000+5000)/2) составила 5000 Бк (Тср). В каждую пробирку добавили по 200 мкл 10% трихлоруксусной кислоты. Центрифугировали пробирки при 2000 оборотах в минуту в течение 10 минут. Надосадок удалили. Измерили радиоактивность осадка в пробирках. Активность осадка в первой пробирке – 3400 Бк (Т01). Активность осадка во второй пробирке – 3300 Бк (Т02). Средняя активность осадка в двух пробирках (Т01+Т02)/2 = (3400+3300)/2) составила 3350 Бк (Т0ср). Связывание радиоактивной метки с белком (Т0ср х 100/Тср = 3350 х 100/5000) составило 67%. Удельная активность реакционной смеси (внесенная активность (Бк) х коэффициент связывания радиоактивной метки с белком/количество внесенного белка (мкг) = 4000000 х 0,67/5) составила 536000 Бк на 1 мкг внесенного БСА.

Для разделения йодированного белка и несвязавшегося йода-125 был использован метод гель-хромотографии. Реакционную смесь нанесли на колонку, заполненную сефадексом G-25. Собрали фракции по 1 мл в пробирки. Пик выхода меченого белка фиксировался двумя проточными детекторами, регистрирующими радиоактивность и наличие белка.

Дополнительно провели определение процента связывания белка в тех фракциях, в которых был зафиксирован пик выхода меченного БСА. С этой целью из каждой фракции в отдельные пробирки были отобраны по 10 мкл. В каждую пробирку добавили по 200 мкл стабилизирующего буфера (0,1 М НФБ с 1% БСА). Определение процента связывания белка провели по вышеизложенному методу. Во всех исследуемых фракциях связывание белка составило 98-100 %. Эти фракции были объединены между собой.

В дальнейшем полученный радиоактивно меченный раствор белка был использован для приготовления липосомальной и свободной форм БСА.

Для приготовления липосомальной формы БСА, липосомы, полученные из фосфатидилхолина и холестерина в соотношении 9:1, приготовили методом ручного встряхивания. Смешали раствор радиоактивно меченного йодом-125 БСА с раствором БСА в 0,05 М НФБ pH 7,4. Полученный раствор иммобилизировали в липосомы. Затем для увеличения процента включения БСА в липосомы и стабилизации свойств полученного липосомального радиоактивно меченного препарата провели 6 циклов «замораживания-оттаивания». Конечная концентрация БСА в его липосомальной форме составила 6,8 мкг/мл, активность полученного раствора – 19000 Бк/мл.

Для приготовления свободной формы препарата йодированный раствор БСА смешивали с раствором БСА в 0,05 М НФБ pH 7,4. Конечная концентрация БСА в интактной форме составила 6,8 мкг/мл, активность полученного раствора – 19000 Бк/мл.

В качестве экспериментальных животных были выбраны белые мыши. Для изучения распределения БСА в их организме были применены физико-химические, микробиологические, радиологические, патоморфологические методы.

Интактную форму БСА ввели перорально 45 белым мышам (контроль), по 1 мл на мышь.

Липосомальную форму БСА ввели перорально 45 белым мышам (опыт), по 1 мл на мышь.

Вскрыли по 5 контрольных и по 5 опытных мышей через 1ч, 2ч, 4ч, 8ч, 12ч, 18ч, 24ч, 30ч после введения препарата.

Взвесили кусочки органов экспериментальных животных (кровь, печень, селезенка, желудок, легкие, кишечник с брыжеечными лимфоузлами), измерили их активность на γ-счетчике колодезного типа для определения радиоактивности, рассчитали среднюю массу для каждого органа, удельную активность, среднюю удельную активность, активность целого органа, процент от введенной дозы, содержание БСА в органе, среднюю арифметическую и среднюю ошибку средней арифметической (по количественному содержанию белка на орган), соотношение опыт/контроль содержания белка на орган.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили используя программу MS Office Excel XP.

**Результаты и обсуждение.** Из данных таблицы видно, что максимальная концентрация липосомальной и интактной форм БСА в исследуемых органах и тканях экспериментальных животных наблюдалась через 1-4 часа после перорального введения препарата. При этом концентрация липосомальной формы БСА превышала концентрацию его свободной формы во всех органах и тканях имеющих клетки ретикулоэндотелиальной системы (желудок, печень, селезенка, легкие, кишечник с брыжеечными лимфоузлами), тогда как в крови преобладало количественное содержание БСА в интактной форме, не обеспечивающей преимущественную тропность препарата к клеткам ретикулоэндотелиальной системы. Время пребывания БСА в липосомальной форме в организме экспериментальных животных по сравнению со свободной формой также увеличивалось. Высокое содержание липосомальной и интактной форм БСА в желудке и кишечнике экспериментальных животных также связано с их участием в выделительной функции организма.

Таким образом, липосомальная форма БСА позволяет при введении в организм экспериментальных биологических моделей достигать больших концентраций содержания БСА по сравнению с интактной формой в органах и тканях, имеющих в своем составе клетки ретикулоэндотелиальной системы. Такой эффект достигается благодаря тому, что клетки ретикулоэндотелиальной системы являются мишенями для липосом и содержащихся в них веществ.

**Заключение.** На примере липосомальной формы БСА показана возможность направленной доставки различных препаратов, в качестве носителей которых будут использованы липосомы, в органы и ткани макроорганизма, имеющие клетки ретикулоэндотелиальной системы.

## Литература


1. Васильев, А.Е. Наноносители лекарственных веществ / А.Е. Васильев // Новая аптека. - 2003. - № 1. - С. 21-23.
2. Вуд, У.Г. Теория и практика радиоиммуноанализа. Руководство для персонала лабораторных служб / У.Г. Вуд, Г. Соколовский. - Вена, 1981. – 232 с.
3. Ефременко, В.И. Липосомы (получение, свойства, аспекты применения в биологии и медицине). / В.И. Ефременко. - Ставрополь, 1999. – 236 с.


## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНЫ И ТКАНИ МАКРООРГАНИЗМА

**Д.В. ЕФРЕМЕНКО, Т.В. ТАРАН, А.С. КОЧАРЯН, Т.М. ГОЛОВИНСКАЯ, И.В. КУЗНЕЦОВА, А.М. БАБИЙ, А.А. ЕФРЕМЕНКО**

Проведено изучение возможностей направленной доставки липосомальных форм препаратов в органы и ткани макроорганизма, имеющие клетки ретикулоэндотелиальной системы с использованием физико-химических, микробиологических, радиологических, патоморфологических методов.

Максимальная концентрация липосомальной и интактной форм бычьего сывороточного альбумина в исследуемых органах и тканях опытных животных наблюдалась через 1-4 часа после перорального введения. Концентрация липосомальной формы препарата превышала концентрацию свободной формы в органах и тканях, имеющих клетки ретикулоэндотелиальной системы (желудок, печень, селезенка, легкие, кишечник с брыжеечными лимфоузлами). В крови преобладало количественное содержание препарата в интактной форме, которая не обеспечивает преимущественную тропность к клеткам ретикулоэндотелиальной системы.

Таким образом, показана возможность направленной доставки различных препаратов, в качестве носителей которых использованы липосомы, в органы и ткани, имеющие клетки ретикулоэндотелиальной системы.

**Ключевые слова:** липосомы, клетки ретикулоэндотелиальной системы, направленная доставка, тропность

## STUDYING OF THE OPPORTUNITY OF DIRECTED DELIVERY OF LIPOSOMAL PREPARATIONS TO MACROORGANISM ORGANS AND TISSUES

**EFREMENKO D.V., TARAN T.V., KOCHARYAN A.S., GOLOVINSKAYA T.M., KUZNETSOVA I.V., BABIY A.M., EFREMENKO A.A.**

Study of opportunities of the directed delivery of liposomal forms of preparations to organs and tissues of a macroorganism, having reticuloendothelial system cells with use of physico-chemical, microbiological, radiological, pathomorphological methods is carried out.

The maximal concentration of liposomal and intact forms of bull serum albumin in studied organs and tissues of experimental animals was observed in 1-4 hours after peroral introduction. Concentration of liposomal preparation form exceeded concentration of free form in organs and tissues having reticuloendothelial system cells (stomach, liver, spleen, lungs, intestines with mesenterium lymph nodes). The quantitative contents of a preparation in intact form which does not provide primary directivity to reticuloendothelial system cells prevailed in blood.

Thus, the opportunity of the directed delivery of various preparations, the carriers of which liposomes are used, to organs and tissues, having reticuloendothelial system cells, is shown.

**Key words:** liposomes, reticuloendothelial system cells, the directed delivery, directivity

© Коллектив авторов, 2008
УДК 576.8.097.3-577.125

# ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ ИНТАКТНЫХ ЛИПОСОМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

**А.А. Борздов, О.В. Логвиненко, И.Ю. Борздова, В.И. Ефременко**
**Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт**

**Способность липосом обеспечивать доставку лекарств внутрь клетки предопределяет их успешное использование при лечении многих заболеваний, в том числе и инфекционных. Высокая эффективность действия биологически активных веществ на уровне клетки и всего организма определяется их стабильностью при введении в организм, избирательной направленностью на клетки-мишени, способностью взаимодействовать и проникать через клеточные мембраны, отсутствием побочных действий [1]. Широкое использование липосом в качестве носителей лекарств обеспечивается уникальностью их совокупных свойств (отсутствие токсичности, иммуногенности, аллергических свойств и др.) и способностью пролонгировать действие заключенных в них веществ с доставкой последних внутрь клеток [7].**

Липосомы сходны по составу и структуре с мембранами эукаритических клеток и практически не вызывают иммунный ответ против себя. В структуру их мембран или во внутреннюю полость удается инкапсулировать без химической модификации большинство лекарственных препаратов независимо от их молекулярной массы, природы и свойств.

Липосомальная форма лекарственных препаратов позволяет снизить их токсичность и продлить действие внутри организма, предохраняя лекарственные вещества от воздействия агрессивной физиологической среды.

Способность липосом определенным образом взаимодействовать с клеточными мембранами различных органов и тканей организма обеспечивает возможность внутриклеточной доставки заключенных в них лекарственных веществ, которые при традиционном применении практически не могут преодолеть клеточный барьер. В зависимости от состава мембраны липосом процесс их биодеградации в организме с высвобождением иммобилизованных в них лекарств может продолжаться длительное время, что обеспечивает пролонгированное биологическое действие этих медикаментов. Для липосомальных лекарственных форм характерно резкое снижение токсичных свойств, в связи с чем становится возможным эффективное использование многих препаратов, имеющих ограниченное применение из-за высокой токсичности.

Все это предопределяет значительный интерес к получению новых липосомальных лекарственных средств, к изучению их биологического и фармакологического действия.

Существует много путей введения лекарств в организм животных и человека и все они приемлемы для липосомальных форм. Липосомы довольно быстро поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, что делает эти клетки и содержащие их внутренние органы возможными мишенями для направленной терапии с помощью липосомальных лекарственных препаратов [2].

Введенные в организм липосомы, нагруженные лекарственным средством, взаимодействуют с мембранами клеток мононуклеарной фагоцитарной системы и, связываясь с ними, передают клетке лекарственный препарат.

Вступая в различные взаимоотношения с клетками макроорганизма, подвергаясь биодеградации, компоненты бислойной мембраны липосом активно включаются в метаболические процессы, вызывая определнные изменения иммунологических, биохимических показателей и функционального состояния отдельных органов и систем организма в ответ на введение липидных везикул.

При оценке действия различных липосомальных лекарственных препаратов важно учитывать способность интактных липосом активно влиять на клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Однако многие механизмы их влияния на иммунную систему до конца еще не изучены. В специальной литературе практически не освещен вопрос об изменении показателей естественного иммунитета макроорганизма при влиянии интактных липосом.

Клетки приобретенного иммунитета представлены главным образом лимфоцитами. Главная особенность лимфоцитов как клеток иммунной системы состоит в том, что они являются носителями рецепторов и маркеров, расположенных на клеточной мембране. Рецепторы предназначены для специфического распознавания всего разнообразия антигенных раздражителей, встречаемых макроорганизмом. Они имеют различный нуклеотидный состав и разную молекулярную конфигурацию.

Лимфоциты при световой микроскопии выглядят

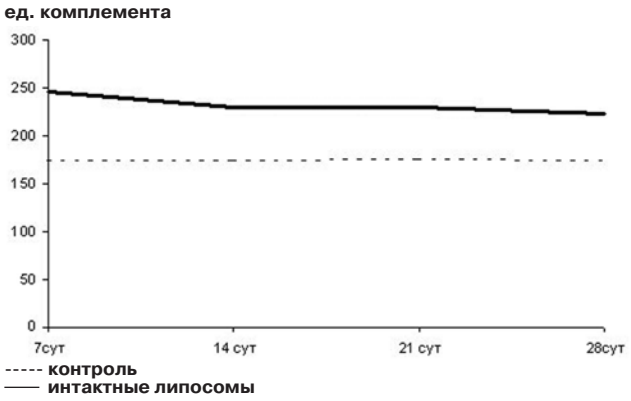


**Рис. 1. Изменение общего комплемента в сыворотке крови белых мышей при введении интактных липосом.**

однородно, но они гетерогенны по плотности, способности к электрофоретической подвижности, продолжительности жизни и т.д., представляют собой две большие популяции – Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. Т- и В-лимфоциты различают при помощи моноклональных антител, направленных к антигенным маркерам этих клеток. Маркеры, характеризующие различные субпопуляции клеток иммунной системы, обозначаются символом CD. CD-маркеров на сегодняшний день обнаружено более 160.

Популяция Т-лимфоцитов несет на поверхностной мембране маркер CD3, который ассоциирован с антиген-распознающим рецептором Т-клеток. Маркер CD4 находится на поверхности Т-хелперов, является корецептором для связи антиген-распознающего рецептора с мононуклеарной системой. Т-клетки с цитотоксической активностью несут на поверхности маркер CD8 с функцией корецептора для связи антиген-распознающего рецептора с мононуклеарами. Маркер CD19 локализован на В-клетках, является компонентом их корецепторного комплекса [3, 8, 9]. Комплемент относится к наиболее древней форме иммунитета – врожденной системе взаимосвязанных белков, действующих по принципу «ферментного каскада», принимающих участие в том числе в процессах приобретенного иммунитета [3].

Целью исследования явилась оценка влияния интактных липосом на показатели клеточного (субпопуляции Т-лимфоцитов) и гуморального (комплемент, В-лимфоциты) иммунитета.

**Материал и методы.** Липосомы, состоящие из фосфатидилхолина и холестерина в весовом соотношении 9:1, получали методом «ручного встряхивания». Полученные липидные везикулы имели размер 300-800 нм с удельным внутренним объемом 5 л/моль липидов. В опыте использовали беспородных белых мышей массой 18-20 г каждая, выращенных в питомнике ФГУЗ «СтавНИПЧИ». Животным вводили однократно перорально 1,0 мл взвеси интактных липосом с суммарным количеством липидов ≈35 мг и исследовали иммунологические показатели путем забора крови на 7, 14, 21 и 28 сутки. Контролем служили интактные белые мыши.

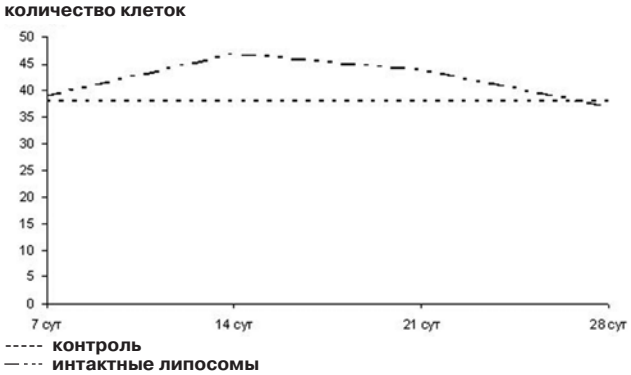


**Рис. 2. Изменение количества CD3+ клеток при введении интактных липосом.**

Реакцию комплемента проводили в 1% агарозном геле с использованием коммерческого комплемента, нативных эритроцитов барана и коммерческой гемолитической сыворотки [6]. Диаметр кольца лизиса эритроцитов барана учитывали при помощи линейки для серологических реакций.

Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фиколл-верографин [4]. При определении клеток, экспрессирующих CD+ антиген, использовали Fits conjugate производства Coltag laboratories.

Полученные данные обрабатывались статистически по И.А. Ойвину [5].

**Результаты и обсуждение.** В эксперименте изучали уровень общего комплемента в крови беспородных белых мышей при введении интактных липосом. Интактные липидные везикулы вызывали повышение уровня комплемента в сыворотке крови экспериментальных животных во все сроки наблюдения. Максимальные числовые значения общего комплемента определялись на 7 сутки после введения липосом (246,5±25,6) по сравнению с контрольной группой (175±20,4).

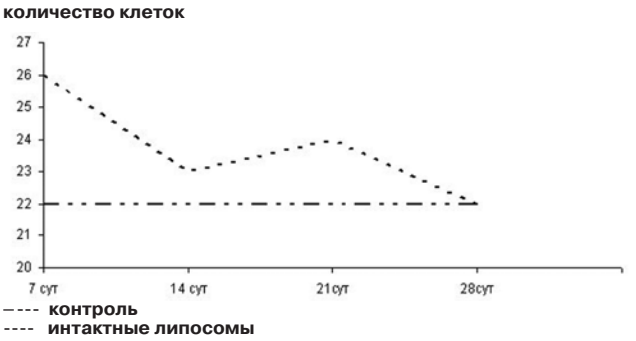


**Рис. 3. Изменение количества CD4+ клеток при введении интактных липосом.**

В последующие сроки прослеживалась тенденция к постепенному снижению показателя, однако в экспериментальной группе уровень общего комплемента превышал значения контроля.

Введение интактных липосом также сопровождалось увеличением количества клеток, экспрессирующих CD3+ антиген, на 7 сутки до 38-41%, на 14 сутки – 46,4-47,6% по сравнению с контролем (38%). Через 28 суток от начала введения интактных липосом количество CD3+ клеток достоверно не отличалось от данных в контрольной группе животных (34-37%).

На 7 сутки отмечалось увеличение количества CD4+ клеток (25-27%) по сравнению с данными контроля (21,3-24,3%). К 14 дню после введения липидных везикул происходило уменьшение количества CD4+ клеток до 22,4-23,7%, однако к 21 суткам количество CD4+ клеток снова незначительно увеличивалось (до 24%) и в последующие сроки наблюдения оставалось в пределах контрольных величин.

Одновременно отмечалось недостоверное снижение количества CD8+ лимфоцитов по сравнению с контролем и CD19+ клеток (В-лимфоциты) по сравнению с результатами, полученными в контрольной группе

животных.

**Заключение.** Показано, что интактные липидные везикулы при однократном пероральном введении повышали уровень некоторых клеточных (CD3+ и CD4+), и гуморальных (комплемент) факторов иммунитета, однако не оказывали заметного влияния на уровень CD8+ клеток (клеточный иммунитет) и CD19+ клеток (гуморальный иммунитет).

## Литература


1. Абрамов, К.С. Некоторые аспекты направленного транспорта лекарств в организме с помощью полимерных наночастиц / К.С. Абрамов, И.Н. Скидан, А.Е. Гуляев // Клинич. исслед. лекар. средств в России. – 2001. – №2. – С. 18-21.
2. Ефременко, В.И. Липосомы (получение, свойства, аспекты применения в биологии и медицине) / В.И. Ефременко. – Ставрополь, 1999. – 263 с.
3. Зарецкая, Ю.М. Иммунология и иммуногенетика человека / Ю.М. Зарецкая, Е.Г. Хамаганова, М.И. Губарев. – Москва, 2002. – 135 с.
4. Иммунология // Пер. с англ. Под ред. У. Пола. - М.: Мир, 1987. - Т.1. – 476 с.
5. Ойвин, И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований / И.А. Ойвин // Патологическая физиология. - 1960. - №4. – С. 76-85.
6. Пастер, Е.У. Иммунология, практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть. – Киев: Высшая школа, 1989. – 302 с.
7. Хворостов И.Н. Экспериментальное фармакологическое и токсикологическое изучение липосомальных форм антибиотиков группы аминогликозидов. – Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Волгоград, 2001. – 18 с.
8. Чередеев, А.Н. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий / А.Н. Чередеев, Н.К. Горина, И.Г. Козлов // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1999. - №6. - С. 25-32.
9. Яришин, А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой ответа / А.А. Яришин // Иммунология. – 1999. - №1. - С. 17-24.


## ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ ИНТАКТНЫХ ЛИПОСОМ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

**А.А. БОРЗДОВ, О.В. ЛОГВИНЕНКО, И.Ю. БОРЗДОВА, В.И. ЕФРЕМЕНКО**

Проведена оценка влияния интактных липосом на показатели клеточного (субпопуляции Т-лимфоцитов) и гуморального (комплемент, В-лимфоциты) иммунитета. Реакцию комплемента проводили в 1% агарозном геле с использованием коммерческого комплемента, нативных эритроцитов барана и коммерческой гемолитической сыворотки. При определении клеток, экспрессирующих CD+ антиген, использовали Fits conjugate производства Coltag laboratories.

Показано, что интактные липосомы способствовали повышению уровня общего комплемента в сыворотке крови экспериментальных животных во все сроки наблюдения с максимальными значениями показателей на 7 сутки после введения. Одновременно отмечалось увеличение количества определяемых Т-лифоцитов и, прежде всего, клеток экспрессирующих CD3+ и CD4+ антигены. Изменение количества CD8+ и CD19+ клеток было недостоверным.

**Ключевые слова:** липосомы, комплемент, Т- и В-лимфоциты

## INTACT LIPOSOMES IMUNNOGENITY ESTIMATION ACCORDIG TO PARAMETERS OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY

**BORZDOV A.A., LOGVINENKO O.V., BORZDOVA I.YU., EFREMENKO V.I.**

The influence estimation of intact liposomes on parameters of cellular (T-lymphocytes subpopulations) and humoral (complement, B-lymphocytes) immunity is carried out. Complement reaction is carried out in 1 % agarous gel with use of commercial complement, of the ram's native erythrocytes and commercial hemolytic serum. At definition of expressing CD+ antigen cells, Fits conjugate of Coltag laboratories manufacture is used.

It is shown, that intact liposomes promoted increase of the general compliment level in experimental animals' blood serum in all terms of supervision with maximal values of parameters for 7 day after introduction. The increase in quantity of determined T-lymphocytes and, first of all, of expressing CD3 + and CD4 + antigenes cells was simultaneously marked. Change in quantity of CD8 + and CD19 + cells was doubtful.

**Key words:** liposomes, complement, T-and B-lymphocytes

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.36-002-097-08

# ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛАМИВУДИНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

**Ю.М. Амбалов, Л.П. Сизякина, О.И. Хоменко, И.Ю. Хоменко, А.А.Хрящиков**
**Ростовский государственный медицинский университет**

**В последние годы проведение специфической вакцинации позволило добиться значительного снижения уровня заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ). Наиболее отчетливо эта тенденция отмечена в «развитых» странах, где вакцинация населения носит массовый характер [4].**

Несмотря на это ОГВ продолжает регистрироваться во всем мире, в том числе и у «привитых» [2]. А в регионах, где не проводится тотальная специфическая профилактика, ОГВ остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, представляя собой серьезнейшую медико-социальную проблему.

Зачастую ОГВ протекает очень тяжело с развитием печеночной комы и массивного некроза печени, что может приводить к летальному исходу. В 5-10% случаев происходит хронизация инфекционного процесса [1,7]. Хроническая форма HBV-инфекции, в свою очередь, нередко трансформируется в цирроз печени и гепатоцелюлярную карциному [3]. В связи с этим проблема разработки рационального лечения ОГВ представляется весьма актуальной [5].

Подавляющее большинство зарубежных исследователей полагает, что применение используемых для лечения ОГВ медикаментозных средств (в том числе препаратов альфа-интерферона) мало влияет на естественное течение болезни [2,6].

Одними из основных препаратов, супрессивное влияние которых на репликацию вируса гепатита В убедительно доказано, являются синтетические аналоги нуклеозидов. Последние, в частности ламивудин, еще не так давно широко использовались для лечения хронической формы HBV-инфекции [1]. У больных ОГВ эффективность ламивудина не изучалась.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ламивудина на течение и исходы ОГВ.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 152 больных ОГВ, поступивших на стационарное лечение в 4-е инфекционное отделение МЛПУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко» г. Ростова-на-Дону. Из их числа методом алфавитной рандомизации было сформировано три группы.

Больным первой из них (52 человека) проводили традиционное лечение, основу которого составляла базисная терапия (постельный и полупостельный режим, диета №5 по Певзнеру, дробное питье жидкости до 2-2,5 литров в сутки). Эта группа пациентов рассматривалась как контрольная, или группа сравнения.

Пациенты второй группы (46 человек) дополнительно к общепринятой терапии получали ламивудин в дозе 100 мг в сутки на протяжении 2-4 недель, т.е. фактически в период пребывания больных в инфекционном стационаре.

В третьей группе (54 больных) назначали ламивудин в той же дозе (100 мг в сутки), но значительно более длительным курсом – на протяжении 48-52 недель. В этом случае мы руководствовались рекомендациями по применению ламивудина при хроническом гепатите В.

Следует отметить, что все пациенты хорошо переносили прием ламивудина. В нашем исследовании ни у одного из них побочных явлений выявлено не было.

Всем пациентам обследуемых групп выполнялась комплексная диагностическая программа, которая

*Таблица 1*

**Продолжительность симптомов интоксикации (сут.) у больных ОГВ**

| Группы больных | | Симптомы | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | общая слабость | головная боль | снижение аппетита | тошнота | рвота |
| 1-я | | 9,5±0,5 | 2,1±0,4 | 8,3±0,4 | 3,5±0,4 | 1,4±0,2 |
| 2-я | | 7,4±0,4 | 1,1±0,1 | 6,2±0,4 | 1,7±0,2 | 0,6±0,1 |
| 3-я | | 8,0±0,4 | 1,2±0,2 | 5,9±0,5 | 2,0±0,3 | 0,7±0,2 |
| P | 1-2 | <0,01 | <0,01 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | 1-3 | <0,05 | <0,05 | <0,001 | <0,01 | <0,05 |
| | 2-3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

*Таблица 2*

**Содержание в крови общего билирубина (мкмоль/л) у больных ОГВ в динамике инфекционного процесса**

| Группы больных | | Сроки от начала лечения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 дней | 2 недели | 4 недели | 12–16 недель | 6-12 месяцев |
| 1-я | | 155,9±8,8 | 94,0±6,3 | 30,6±2,8 | 23,0±0,7 | 21,2±0,7 |
| 2-я | | 122,6±7,8 | 55,7±3,1 | 24,9±0,8 | 24,8±0,8 | 22,1±0,7 |
| 3-я | | 118,1±8,1 | 49,9±4,2 | 19,0±1,9 | 19,9±0,9 | 15,1±0,8* |
| P | 1-2 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | >0,05 | >0,05 |
| | 1-3 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 | <0,01 |
| | 2-3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | <0,001 | <0,01 |

*Примечание. * - статистическая разница с аналогичными показателями у здоровых лиц (14,5±0,4мкмоль/л) отсутствует.*

включала клиническое обследование, определение содержания в крови общего билирубина и его фракций, активности АлАТ, серологических маркеров вирусных гепатитов методом ИФА, ДНК вируса гепатита В методом ПЦР, а также исследование иммунного статуса.

При клиническом анализе у больных оценивали выраженность желтухи, наличие гепато- и спленомегалии, длительность сохранения общей слабости, головной боли, сниженного аппетита, чувства тяжести и болей в животе, тошноты, рвоты, артралгии и кожного зуда.

Состояние клеточного звена иммунной системы оценивали по результатам определения в крови относительного и абсолютного содержания CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD20+-, CD25+-клеток, а также маркеров поздней активации (HLADR+) и апоптоза (CD95+).

Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию в крови В-лимфоцитов, ЦИК и сывороточных иммуноглобулинов основных классов (G, M и A).

Функциональную активность нейтрофилов исследовали в НСТ-тесте. При этом учитывали спонтанный и стимулированный фагоцитоз с последующим расчетом коэффициента стимуляции фагоцитов.

За норму были приняты статистически обработанные показатели иммунного статуса 60 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет.

**Результаты и обсуждение.** Анализ полученных данных показал, что во 2-й и 3-й группах больных ОГВ, получавших ламивудин, средняя продолжительность таких проявлений интоксикации, как общая слабость, головная боль, сниженный аппетит, тошнота и рвота оказалась достоверно меньшей, чем у пациентов контрольной группы (табл. 1). На длительность лихорадки, артралгий и кожного зуда существенного влияния ламивудина выявлено не было.

У больных, получавших ламивудин, уже через 5 дней лечения было отмечено более выраженное, чем в группе сравнения, снижение в крови концентрации общего билирубина (табл. 2). Указанная тенденция сохранялась у пациентов 3-й группы, длительно получавших препарат, на протяжении всего периода наблюдения, т.е. в течение 12 месяцев. У тех же больных, которым ламивудин назначали коротким курсом, уровень гипербилирубинемии снижался достоверно более значимо, чем в 1-й группе, лишь до 4-й недели наблюдения. В последующие периоды реконвалесцентного периода его средняя величина отличалась от таковой в контрольной группе. При этом нормализация в крови средней концентрации общего билирубина регистрировалась лишь у больных 3-й группы.

У пациентов, лечившихся с применением ламивудина, также регистрировалось более быстрое, чем у больных контрольной группы, снижение активности АлАТ (табл. 3). При этом на фоне длительного применения ламивудина достоверная разница в уровнях гиперферментемии просматривалась на всех этапах наблюдения. Если же препарат назначался больным ОГВ на протяжении лишь 2–4 недель, более благоприятная динамика средних показателей активности АлАТ отмечалась только в первые две недели лечения. В последующие же периоды реконвалесценции существенные отличия зафиксированы не были. Полная нормализация активности АлАТ была отмечена через 12–16 недель от начала лечения лишь у больных 3-й группы, т.е. у тех, у которых ламивудин применялся длительным курсом.

Было также установлено, что в случае применения ламивудина у больных ОГВ наступает и более ранняя элиминация из крови ДНК HBV (табл. 4). Это стало достоверным во 2-й и в 3-й группах уже спустя две недели лечения. В группе больных, длительно получавших препарат, эта закономерность прослеживалась и через 4, и через 8, и через 24-48 недель от начала лечения. У пациентов же 2-й группы частота выявления в крови

*Таблица 3*

**Показатели активности АлАТ в крови (ммоль/л·ч) у больных ОГВ в динамике инфекционного процесса**

| Группы больных | | Сроки от начала лечения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 дней | 2 недели | 4 недели | 12–16 недель | 6–12 месяцев |
| 1-я | | 2,89±0,06 | 2,24±0,10 | 0,72±0,05 | 0,57±0,05 | 0,60±0,05 |
| 2-я | | 2,56±0,08 | 1,82±0,06 | 0,81±0,05 | 0,66±0,05 | 0,58±0,05 |
| 3-я | | 2,47±0,07 | 1,91±0,06 | 0,52±0,05 | 0,44±0,04* | 0,41±0,05* |
| P | 1-2 | <0,01 | <0,01 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| | 1-3 | <0,001 | <0,05 | <0,01 | <0,05 | <0,01 |
| | 2-3 | >0,05 | >0,05 | <0,001 | <0,01 | <0,05 |

*Примечание. * - статистическая разница с аналогичными показателями у здоровых лиц (0,39±0,02 ммоль/л·ч) отсутствует.*

*Таблица 4*

**Число больных ОГВ с наличием в крови ДНК HBV в динамике инфекционного процесса**

| Группы больных | | До лечения | | Сроки от начала лечения | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2 недели | | 4 недели | | 8 недель | | 6–12 месяцев | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1-я | | 49 | 94,2 | 47 | 90,4 | 41 | 78,8 | 8 | 15,4 | 5 | 9,6 |
| 2-я | | 44 | 95,7 | 35 | 76,1 | 26 | 56,5 | 4 | 8,7 | 1 | 2,2 |
| 3-я | | 53 | 98,1 | 35 | 64,8 | 26 | 48,1 | 2 | 3,7 | 0 | 0 |
| P | 1-2 | >0,05 | | <0,01 | | <0,05 | | >0,05 | | >0,05 | |
| | 1-3 | >0,05 | | <0,01 | | <0,01 | | <0,05 | | <0,05 | |
| | 2-3 | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | |

специфической ДНК оказалась достоверно меньшей, чем в группе сравнения, лишь на протяжении первых 4-х недель лечения. В последующие периоды наблюдения средние величины этого показателя в сравниваемых группах были идентичными.

В результате проведенных исследований удалось также установить, что применение в лечении больных ОГВ ламивудина способствует элиминации из крови и HBsAg (табл. 5). Так, если последний спустя 8 недель от начала лечения определялся в контрольной группе у 67,3±6,9% больных ОГВ, то во 2-й и 3-й – соответственно у 43,5±7,3% и 37±6,6% (p1<0,05; p2<0,01). Через 6–12 месяцев наблюдения у пациентов 3-й группы, получавших ламивудин на протяжении календарного года, HBsAg не выявлялся ни в одном случае. Это достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения. У принимавших ламивудин коротким курсом статистически значимых отличий в элиминации HBsAg от лиц контрольной группы в указанные сроки наблюдения зарегистрировать не удалось.

Мы также ставили задачу оценить влияние лечения с использованием ламивудина на частоту формирования хронической формы HBV-инфекции (табл. 6). Развитие хронического гепатита В констатировали при сохранении в крови реконвалесцентов HBsAg или ДНК HBV в сроки, превышающие 6 месяцев, а также – при отсутствии формирования антител к HBsAg. В некоторых случаях диагноз приходилось верифицировать с помощью прижизненного морфологического исследования печени.

Через 6–12 месяцев от начала лечения в контрольной группе HBsAg или ДНК HBV (при отсутствии anti-HBsAg) определялись у 9,6±4,1% пациентов. У лиц, получавших ламивудин коротким курсом, этот показатель составил 4,3±3,0%, достоверно не отличаясь, однако, от вышеуказанного (p>0,05). У пациентов же, получавших препарат на протяжении 48–52 недель, ни один из критериев хронизации болезни зарегистрирован не был. В этом случае разница с группой сравнения оказалась достоверной (табл. 6).

*Таблица 5*

**Число больных ОГВ с наличием в крови HBsAg в динамике инфекционного процесса**

| Группы больных | | До лечения | | Сроки от начала лечения | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2 недели | | 4 недели | | 8 недель | | 6–12 месяцев | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1-я | | 52 | 100,0 | 52 | 100,0 | 47 | 90,4 | 35 | 67,3 | 5 | 9,6 |
| 2-я | | 46 | 100,0 | 46 | 100,0 | 40 | 87,0 | 20 | 43,5 | 1 | 2,2 |
| 3-я | | 54 | 100,0 | 54 | 100,0 | 44 | 81,5 | 20 | 37,0 | 0 | 0 |
| P | 1-2 | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | | <0,05 | | >0,05 | |
| | 1-3 | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | | <0,01 | | <0,05 | |
| | 2-3 | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | | >0,05 | |

При анализе показателей иммунного статуса было установлено, что у больных ОГВ в начальном периоде заболевания происходит снижение содержания в крови лимфоцитов с маркером CD4+ и повышение количества CD8+-клеток. Со стороны показателей гуморального иммунитета у больных ОГВ в начальном

*Таблица 6*

**Число больных, перенесших ОГВ с наличием в крови HBsAg и (или) ДНК HBV при отсутствии anti-HBsAg через 6-12 месяцев наблюдения**

| Группы больных | | Абс. | % |
|---|---|---|---|
| 1-я | | 5 | 9,6 |
| 2-я | | 2 | 4,3 |
| 3-я | | 0 | 0 |
| P | 1 - 2 | >0,05 | |
| | 1 - 3 | <0,05 | |
| | 2 - 3 | >0,05 | |

периоде заболевания было зарегистрировано повышенное содержание в крови ЦИК. Другие показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных ОГВ не выходили за рамки нормальных.

Направленность сдвигов иммунологических показателей у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в динамике существенно не отличалась. При этом у пациентов всех групп в периоде реконвалесценции была зафиксирована постепенная нормализация показателей иммунного статуса.

Несмотря на то, что при назначении пациентам ламивудина можно было опасаться супрессивного влияния препарата на иммунологическую реактивность вследствие подавления репликации вируса и уменьшения антигенного раздражения и в результате непосредственного воздействия препарата на органы иммунной системы, в нашем исследовании подобного выявлено не было.

**Заключение.** Таким образом, проведенные исследования показали, что применение ламивудина у больных ОГВ существенно сокращает сроки клинического выздоровления, приводит к более быстрому снижению уровня билирубинемии и аланинемии, а также – к более ранней элиминации из крови HBsAg и ДНК HBV. Наиболее выраженный клинико-лабораторный эффект был получен у тех из пациентов, которые получали препарат длительным курсом – на протяжении 48–52 недель. Именно в этих случаях удалось достоверно снизить частоту перехода ОГВ в хроническую форму. У больных ОГВ не было выявлено отрицательного влияния ламивудина на показатели иммунного статуса.

**Литература**


1. Ивашкин, В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, В.Б. Золотаревский [и др.] - М., 2005. – 536 с.
2. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер. - М., 2004 – 720 с.
3. Подымова, С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей / С.Д. Подымова. - М., 1998 – 704 с.
4. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. - СПб., 1998. – 325 с.
5. Чешик, С.Г. Клинико-лабораторная оценка терапевтической эффективности и переносимости противовирусного препарата «Никавир» при остром гепатите В / С.Г. Чешик, Е.Ю. Малинникова, Д.С. Чешик [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2003. – №3. - С. 40-44.
6. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М., 1999. – 864 с.
7. Покровский, В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико [и др.] - М., 2007 – 816 с.


## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛАМИВУДИНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ОСТРОГО ГЕПАТИТА В

**Ю.М. АМБАЛОВ, Л.П. СИЗЯКИНА, О.И. ХОМЕНКО, И.Ю. ХОМЕНКО, А.А. ХРЯЩИКОВ**

Обратное развитие клинических проявлений, уровень билирубинемии, активность аланинаминотрансферазы, сроки элиминации из крови HBsAg и ДНК HBV, а также показатели иммунного статуса были изучены у 152 больных острым гепатитом В, получавших и не получавших ламивудин. Выявлено положительное влияние противовирусного препарата на клинико-биохимические и вирусологические показатели, а также отсутствие иммуносупресивного воздействия, что позволяет сделать вывод о целесообразности применения ламивудина при остром гепатите В.

**Ключевые слова:** острый гепатит В, терапия, ламивудин

## LEARNING OF LAMIVUDINE INFLUENCE TO ACUTE HEPATITIS B

**AMBALOV Y.M., SIZYAKINA L.P., HOMENKO O.I., HOMENKO I.YU., HRIACHIKOV A.A.**

The article gives results of clinico-laboratory inspection 152 sick by acute hepatitis B, received and not received lamivudine. A positive effect of this anti-viral medicine on return development of clinical symptoms, normalization of biochemical parameters of liver function, disappearance of HBsAg and DNA HBV from blood and absence of immunosuppression is presented. The results testify about expediency of application of lamivudine in complex therapy of acute hepatitis B.

**Key words:** acute hepatitis B, therapy, lamivudine

© К.С. Калиаскарова, 2008
УДК 616.36-002.2:579 (574.24)

# ПРИМЕНЕНИЕ ПЕГИНТРОНА ПРИ 1b-ГЕНОТИПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У КАЗАХОВ

**К.С. Калиаскарова**
**Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан**

**Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьёзную проблему для здравоохранения Казахстана. В республике ежегодно увеличивается число больных ХГС, в том числе коренной популяции. Ожидается дальнейший рост числа больных с поздними последствиями вирусных гепатитов, увеличение смертности и расходов, связанных с лечением терминальных форм поражения печени, обусловленных инфицированием вирусами. Это обосновывает необходимость диагностики и лечения ХГС на максимально ранних стадиях.**

По данным статистического сборника Министерства здравоохранения Республики Казахстан (2008) в 2006 году зарегистрировано 62,48 больных ХГС на 100000 населения, в 2007 году наблюдалось увеличение до 76,94 на 100 000 населения. Несмотря на накопленный объём информации, особенности течения и эффективность противовирусной терапии (ПВТ) ХГС в казахской популяции остаются мало изученными [1,4].

Изучение эффективности ПВТ ХГС и внедрение перспективных методов лечения позволило в последнее десятилетие повысить уровень устойчивого ответа с 6% при использовании препаратов интерферона альфа-2b (интрон А) в стандартном режиме (3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев) до 61% при комбинированной терапии пегинтроном и ребетолом в течение 12 месяцев [2,3,7]. Препарат пегинтрон имеет целый ряд преимуществ по сравнению с короткоживущими интерферонами: может вводиться один раз в неделю, имеет более высокую противовирусную активность и меньшую реактогенность. Гидрофильность молекулы полиэтиленгликоля и способность связывать 2-3 молекулы воды приводит к появлению «водяного облака» вокруг молекулы ИФН альфа-2b, что защищает данный белок от иммунологической реактивности макроорганизма, фагоцитоза, предотвращая его иммунное и неиммунное разрушение. Первичное лечение в течение 12 месяцев 1530 пациентов ХГС пегинтроном в комбинации с ребетолом показало значительные преимущества данной схемы лечения (54% устойчивого ответа при применении дозы пегинтрона 1,5 мг/кг в неделю) [6]. Как показали результаты проведенных исследований в США, расовая принадлежность является одним из ведущих факторов, влияющих на эффективность интерферонотерапии у больных ХГС. В целом устойчивый вирусологический ответ в результате применения ИФН-α удаётся достичь лишь у небольшого числа представителей чёрной расы [5].

Целью терапии при ХГС является эрадикация вируса, замедление прогрессирования заболевания, улучшение гистологической картины печени, снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и повышение качества жизни.

Цель работы состояла в изучении эффективности комбинированной ПВТ 1b-генотипа хронического вирусного гепатита С пегинтроном (Шеринг-Плау) в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю и ребетолом в дозе 1000-1200 мг/сутки на протяжении 48 недель у пациентов казахской популяции.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 23 казаха с хроническим вирусным гепатитом С, ранее не получавших лечения противовирусными препаратами. Мужчин было 14 (61%), женщин 9 (39%). Средний возраст мужчин составил 30,5±11,5 года (16-68 лет), женщин 37,3±14,7 года (16-71 лет). Давность инфицирования, определённая у 19 больных, составила 6,2±6,0 года (0,5-28). Пациентов наблюдали в Национальном научном медицинском центре в период с 2001 по 2007 год. Диагноз подтверждён наличием в крови РНК HCV («АмплиСенс HCV», лаборатория больницы Управления делами Президента МЗ РК, доктор Дудкина Л.В.). У всех больных выявлялся 1b-генотип HCV, низкая вирусная нагрузка. У 19 (82%) из 23 больных проведено морфологическое исследование ткани печени. 7 пациентам выполнялась повторная биопсия печени. У всех больных изучалась динамика ультразвуковых показателей печени на фоне ПВТ. С противовирусной целью назначался пегинтрон (Шеринг-Плау) в дозе 1,5 мг/кг п/к 1 раз в неделю и ребетол в суточной дозе 1000-1200 мг на протяжении 48 недель.

**Результаты и обсуждение.** При обследовании у 5 пациентов из 23 (22%) заболевание протекало латентно, весь период наблюдения лабораторные показатели оставались без изменений. У 18 (78%) больных имелись жалобы в виде слабости, повышенной утомляемости, тяжести в правом подреберье. В клинической картине преобладал астенический синдром.

У 6 больных выявлялись иктеричность кожи и склер, телеангиэктазии и пальмарная эритема определялись у 2 больных на стадии ЦП, гепатомегалия у 7 больных, спленомегалия – у 2.

У 18 (78%) больных было выявлено повышение АЛТ от 1,5 до 10 норм, незначительное повышение тимоловой пробы наблюдалось в 27,2%. При умеренной

активности ХГС показатели АЛТ составляли 2,1±0,2 ммоль/л, АСТ 3,9±0,21 мкмоль/л. При высокой степени активности уровень АЛТ достигал 4,8 ±0,3 ммоль/л и, соответственно, АСТ – 3,9±0,21 ммоль/л. Наблюдалось повышение общего билирубина до 69±8,3 мкмоль/л, прямого – до 20,1±2,8 мкмоль/л.

Фиброз по шкале METAVIR у 3 (16%) больных отсутствовал (F0), у 8 (42%) пациентов был слабым (F1), у 4 (21)% – умеренным (F2), у 2 (10,5%) – тяжёлым (F3). У 2 (10,5%) больных выявлен цирроз печени (F4). Системные проявления ХГС наблюдались у 11 (47,8%) больных. Наиболее часто выявлялись смешанная криоглобулинемия (45,4%), суставной синдром (27,2%) и сосудистая пурпура (18%). Среди системных проявлений, ассоциированных с криоглобулинемией, чаще отмечалось развитие хронического гломерулонефрита и суставного синдрома, у одного больного – синдрома Шегрена. Суставной синдром в большинстве случаев проявлялся артралгиями, лишь у 1 пациента развился артрит крупных и мелких суставов. Сосудистая пурпура имела рецидивирующее течение, ассоциировалась с криоглобулинемией, высыпания локализовались во всех случаях на ногах. У 2 (18%) больных наблюдался полимиалгический синдром. Поражение почек обнаруживалось у 27,2% больных с дебютом в виде нефротического синдрома. У одного больного развилась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая лечения программным гемодиализом.

Длительность ХГС: у 6 больных до 5 лет, у 12 свыше 5 лет, у 5 более 10 лет. В нашем исследовании все 23 пациента завершили курс ПВТ пегинтроном в дозе 1,5 мг/кг в комбинации с ребетолом, подобранным по массе тела на протяжении 48 недель.

На фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение выраженности всех клинических симптомов и синдромов ($p<0,01$). При изучении биохимических показателей наблюдалась значительная положительная динамика. Содержание билирубина снижалось с 69±8,3 мкмоль/л до 21,3±2,13 мкмоль/л, составив достоверность различия до $p<0,01$. Активность АлАТ и АсАТ уменьшалась до нормальных величин ($p<0,01$). Ультразвуковое исследование после проведенной ПВТ выявило значительное улучшение в структуре печени и селезенки, нормализовался диаметр портальной вены, отмечалось достоверное уменьшение доли выраженных фиброзных изменений ($p<0,01$) и, соответственно, увеличение доли больных с незначительными признаками фиброза ($p<0,01$). Наблюдалось достоверное уменьшение гепатомегалии ($p<0,01$). Вирусологический ответ на конец лечения и устойчивый вирусологический ответ получены у 18 пациентов казахской популяции, что составило 78,2%.

Таким образом, при комбинированной ПВТ пегинтроном в дозе 1,5 мг/кг и ребетолом при 1b-генотипе хронического вирусного гепатита С в казахской популяции получен устойчивый вирусологический ответ у 18 больных, что составило 78,2%.

Проспективные исследования последних лет доказывают, что учёт основных факторов прогрессирования поражения печени не может полностью объяснить значительную вариабельность клинического течения и исходов заболевания, а активность воспалительного процесса является ключевым патологическим субстратом, ведущим к развитию фиброза и определяющим темпы его прогрессирования. Это предполагает важное значение наследственных факторов, определяющих характер иммунного ответа на один и тот же этиологический фактор и, возможно, активность фиброгенеза. Оценка степени выраженности фиброза и скорости его прогрессирования с учетом влияния факторов прогрессирования представляет собой основу определения прогноза, риска смерти от заболевания печени в каждом конкретном случае. Дальнейшее изучение особенностей течения хронического вирусного гепатита С у казахов, уточнение имеющейся пока разрозненности данных по эффективности ПВТ позволит более достоверно прогнозировать течение заболевания.

**Литература**


1. Джумагулова, А.Б. Этиология, эпидемиология, клиника и меры профилактики этиологически различных вирусных гепатитов в Казахстане: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.Б. Джумагулова. – Алматы, 2002.– С. 13-35.
2. Крель, П.Е. Интрон А в лечении вирусных гепатитов / П.Е. Крель // Вирусные гепатиты. – 1998. – Т. 2, №3.– С. 3-8.
3. Лопаткина, Т.Н. Опыт лечения хронического гепатита С высокими дозами интерферона альфа-2b / Т.Н. Лопаткина // Вирусные гепатиты. – 1999. – Т.3, №7. – С. 16-19.
4. Сержанова, Ш.У. Изучение заболеваемости гепатитом С в г. Алматы / Ш.У. Сержанова, Р. Алхамкызы // II-съезд врачей-лаборантов Казахстана: Тез. докл. – Алматы, 2006. – С. 54-56.
5. Jeffers, L.J. Peginterferon alfa-2a (40KD) in combination with ribavirin in African American and Caucasian patients with HCV genotype 1: a preliminary report of a comparative, multicenter, efficacy and safety study / L.J. Jeffers, W. Cassidy, C. Howell [et al.] // Abstract; American Association for the Study of liver Disease, 52 Annual Meeting. – Dallas, 2001. – P. 9-13.
6. Patel, K. Peginterferon alfa-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients / K. Patel, J. McHutchinson // Expert. Opin. Pharmacother. – 2001. –Vol. 2, №8. – P. 1307-1315.
7. Poynard, T. Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C infection / T. Poynard, P. Marcellin, S.S. Lee [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1426-1432.


## ПРИМЕНЕНИЕ ПЕГИНТРОНА ПРИ 1b-ГЕНОТИПЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У КАЗАХОВ

**К.С. КАЛИАСКАРОВА**

Вариабельность темпов прогрессирования фиброза обусловлена влиянием множества факторов. Под наблюдением находилось 23 казаха с хроническим вирусным гепатитом С. При комбинированной ПВТ пегинтроном (Шеринг-Плау) в дозе 1,5 мг/кг и ребетолом при 1b-генотипе хронического вирусного гепатита С у казахов получен устойчивый вирусологический ответ в 78,2% случаев.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, комбинированное лечение, казахская популяция

## PEGINTRON APPLICATION IN PATIENTS OF KAZAKH NATIONALITY WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C 1B-GENOTYPE

**KALIASKAROVA K.S.**

Variability of fibrosis progression rate is caused by plenty of factors. 23 patients of Kazakh nationality with chronic viral hepatitis C were observed. Resistant virologic response has been received in 78,2% of patients with chronic viral hepatitis C after combined antiviral therapy by Pegintron (Schering-Plau) 1,5 mg/kg and Rebetol.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, combined treatment, kazakh population

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616-053.1:616.98

# РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НАРУШЕНИИ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОЙ АДАПТАЦИИ

**М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева, Э.Ю. Огузова**
**Ставропольская государственная медицинская академия**

**Врожденные инфекции занимают ведущее место в патологии раннего возраста, оказывая существенное влияние на рост и развитие инфицированных детей [4, 7, 8]. Особое место среди врожденных инфекций принадлежит цитомегаловирусной инфекция (ЦМВИ) в связи с высокой заболеваемостью и смертностью, риском формирования хронической патологии и отсроченных иммуноопосредованных расстройств [3, 6, 7]. В основе многих неблагоприятных исходов при ЦМВИ лежат иммунологические механизмы. Вирус цитомегалии способен индуцировать угнетение иммунологических функций в результате снижения функциональной активности цитотоксических Т-эффекторов, естественных киллеров, макрофагов, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов [1, 11-14].**

Повреждение иммунной системы в период раннего онтогенетического развития может привести к возникновению врожденных иммунологических дефектов [5]. Формирующаяся недостаточность системы иммунитета является условием для дальнейшей репродукции вируса и фоном для развития рецидивирующих заболеваний различной локализации [8, 10]. Длительная персистенция цитомегаловируса (ЦМВ) способствует поликлональной активации В-лимфоцитов, что в дальнейшем реализуется развитием аллергической и аутоиммунной патологии [2, 9].

Цель исследования: клинико-иммунологическая характеристика врожденной ЦМВИ в возрастном аспекте.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 170 детей с врожденной ЦМВИ, 82,4% из которых имели генерализованную, 17,6% – церебральную форму инфекции. Наблюдение за детьми осуществлялось в динамике первых 3 лет жизни. Для специфической диагностики врожденной ЦМВИ использовали серологические и молекулярно-биологические методы с определением IgM и IgG к ЦМВ методом ИФА (тест-системы «COBAS CORE») и обнаружением ДНК ЦМВ методом ПЦР у детей и их матерей. При катамнестическом наблюдении оценивалось состояние здоровья инфицированных детей в различные возрастные периоды. Для изучения формирования системы иммунитета проводилось комплексное клинико-иммунологическое обследование детей в различные возрастные периоды: 0-28 дней, 1-3 мес., 4-6 мес., 7-12 мес., 1-3 года. Исследование клеточного звена включало определение CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, HLA-DR методом проточной цитофлюориметрии (FACS, Breyt) с использованием коммерческих диагностикумов «Coltec». Определение иммуноглобулинов классов G, A, M, выполняли с помощью набора диагностических моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека G (H), M (H), A (H) с использованием отечественных тест-систем (Нижний Новгород) методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Функциональную активность фагоцитирующих клеток оценивали по показателям фагоцитоза, спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Уровень кислородзависимой активации нейтрофильных гранулоцитов (НГ) определяли в НСТ-тесте по числу формазанположительных клеток. По результатам индуцированного НСТ-теста (ИС-индекс стимуляции) судили о резервах микробицидной функции НГ. В качестве стимулятора использовали продигиазан в концентрации 20 мг/мл.

Проводился анализ протоколов вскрытий 103 детей, имевших патоморфологические признаки врожденной цитомегалии. Оценка морфологических изменений органов иммунной системы осуществлялась в соответствии с классификацией Т.Е. Ивановской (1996).

**Результаты и обсуждение.** Особенностью врожденной ЦМВИ явилось частое рождение недоношенных детей (30,6%) с задержкой внутриутробного развития плода (22,9%) и множественными стигмами дисэмбриогенеза (46,5%).

Генерализованная форма инфекции характеризовалась тяжелым течением с рождения (75%), частым развитием токсикоза (40,7%), угнетения ЦНС (68,6%), отечного (9,3%) и геморрагического синдромов (13,6%), формированием в ранние сроки жизни (1-месяц) полиорганной патологии в виде пневмонии (79,3%), энцефалита или менингоэнцефалита (32,9%), гепатита (32,1%), кардита (22,1%), нефрита (12,9%), энтероколита (19,3%). Более, чем в половине случаев процесс имел длительное течение. У 58,9% детей регистрировалась затяжная пневмония, купирующаяся в течение 3-4-х месяцев, у 16,9% – затяжной гепатит с умеренной активностью печеночно-клеточных ферментов и частым отсутствием синдрома желтухи, у 32,1% – вялотекущий менингоэнцефалит с прогрессирующей неврологической симптоматикой, у 7,7% – затяжной

*Таблица 1*

**Иммунологические показатели у детей с врожденной ЦМВИ**

| Показатель | Группа | 0-28 дней | 1-3 мес. | 4-6 мес. | 7-12 мес. | 1-3 года |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Фагоцитоз, % | I | *** 46,9±2,77 | *** 49,4±4,87 | * 60,9±2,59 | 69,6±3,04 | 70,7±2,28 |
| | II | 69,6±2,22 | 70,7±1,99 | 70,7±2,21 | 75,2±2,23 | 71,6±2,04 |
| НСТ сп., % | I | * 14,1±1,30 | ** 14,6±1,48 | *** 15,2±1,45 | *** 12,9±1,71 | *** 11,6±1,31 |
| | II | 11,3±1,02 | 10,7±1,10 | 9,6±1,09 | 6,4±1,14 | 7,1±1,41 |
| ИС НСТ | I | * 1,59±0,07 | *** 1,47±0,08 | *** 1,81±0,11 | *** 1,69±0,10 | *** 1,78±0,10 |
| | II | 1,92±0,14 | 2,45±0,14 | 2,59±0,14 | 2,87±0,15 | 2,96±0,14 |
| CD3, % | I | *** 54,7±2,10 | *** 47,4±3,27 | *** 54,7±2,10 | *** 55,8±2,36 | 63,4±1,88 |
| | II | 63,9±0,93 | 62,5±1,08 | 63,9±0,93 | 64,7±1,09 | 67,1±0,86 |
| CD3, abs $x10^9$ kl/l | I | *** 1,35±0,08 | *** 1,38±0,15 | *** 1,47±0,14 | *** 1,65±0,19 | *** 1,77±0,12 |
| | II | 3,28±0,12 | 4,72±0,21 | 4,28±0,16 | 4,20±0,13 | 2,69±0,13 |
| HLADR+, % | I | *** 12,8±1,46 | *** 16,0±2,02 | *** 13,0±2,03 | 7,8±0,87 | 8,6±1,02 |
| | II | 5,9±0,79 | 6,8±0,93 | 7,2±0,95 | 7,7±1,00 | 9,3±1,04 |
| HLADR+, abs $x10^9$ kl/l | I | *** 0,41±0,05 | *** 0,60±0,09 | ** 0,56±0,07 | 0,32±0,03 | 0,33±0,03 |
| | II | 0,29±0,04 | 0,38±0,05 | 0,40±0,05 | 0,42±0,05 | 0,41±0,06 |
| CD4, % | I | *** 29,3±1,22 | 32,2±2,51 | *** 33,0±1,72 | ** 29,9±2,00 | * 32,3±1,49 |
| | II | 38,8±0,96 | 36,3±1,17 | 39,9±1,14 | 36,7±1,14 | 35,4±0,72 |
| CD4, abs $x10^9$ kl/l | I | *** 0,91±0,05 | *** 0,94±0,12 | *** 0,98±0,10 | *** 0,89±0,07 | *** 0,95±0,07 |
| | II | 2,15±0,10 | 2,78±0,16 | 2,57±0,11 | 2,39±0,12 | 1,52±0,07 |
| CD8, % | I | * 22,1±0,98 | * 24,8±1,54 | ** 23,3±1,28 | 21,9±1,44 | 19,3±1,27 |
| | II | 19,1±1,14 | 20,1±1,89 | 19,5±0,97 | 22,7±0,98 | 19,6±0,90 |
| CD8, abs $x10^9$ kl/l | I | *** 0,78±0,19 | *** 0,61±0,07 | *** 0,57±0,06 | *** 0,55±0,05 | *** 0,53±0,05 |
| | II | 0,98±0,04 | 1,13±0,05 | 1,06±0,05 | 1,05±0,06 | 0,74±0,04 |
| NK, % | I | *** 13,9±0,72 | *** 12,9±0,88 | 11,1±0,92 | 9,2±0,76 | 10,5±0,98 |
| | II | 9,7±0,66 | 7,4±0,83 | 9,9±0,90 | 9,2±0,90 | 11,1±1,06 |
| NK, abs $x10^9$ kl/l | I | 0,36±0,03 | 0,31±0,04 | *** 0,30±0,03 | *** 0,21±0,03 | 0,33±0,03 |
| | II | 0,45±0,05 | 0,49±0,06 | 0,59±0,06 | 0,46±0,04 | 0,46±0,06 |
| CD19, % | I | 15,1±0,68 | 18,1±1,04 | 17,4±1,20 | 18,8±1,04 | 17,0±1,15 |
| | II | 16,5±0,65 | 17,7±0,80 | 18,1±0,80 | 22,0±1,02 | 17,1±0,83 |
| CD19, abs $x10^9$ kl/l | I | *** 0,49±0,05 | *** 0,45±0,05 | *** 0,56±0,06 | *** 0,57±0,05 | 0,65±0,06 |
| | II | 0,90±0,05 | 1,08±0,06 | 1,01±0,05 | 0,98±0,05 | 0,68±0,03 |

*Примечание. I-группа детей с врожденной ЦМВИ; II-контрольная группа;*
** - p<0,05, **- p<0,01, *** - p<0,001 - достоверность отличий от контроля.*

нефрит. Тяжелые интеркуррентные инфекции с осложнениями развились у 83,5% детей, существенно влияя на течение цитомегалического процесса. В 60,6% случаев состояние детей прогрессивно ухудшалось до летального исхода с развитием отека-набухания головного мозга (43,7%), дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (55,3%), ДВС-синдрома (44,7%), полиорганной недостаточности (12,6%), эксикоза и токсикодистрофического состояния (6,8%). Количество умерших детей на первом месяце жизни составило – 34,7%, в 1-3 мес. – 15,9%, в 4-6 мес. – 5,3%, в 7-12 мес. –3,5%, в 1-3 года – 1,2%.

Церебральная форма врожденной ЦМВИ протекала в виде цитомегаловирусного энцефалита или менингоэнцефалита с преобладанием неспецифической клинической симптоматики при рождении в виде угнетения ЦНС (60%), гипертензионно-гидроцефального (53,3%), судорожного (23,3%) синдромов, двигательных нарушений (10%), повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (13,3%). К 1,5-2 месяцам регистрировалось нарастание патологических неврологических симптомов – развитие судорог (36,7%), пирамидных расстройств (96,7%), появление очаговой симптоматики в виде косоглазия (23,3%), нистагма (16,7%), асимметрии мимической мускулатуры (16,7%), девиации языка (13,3%), псевдобульбарного синдрома (10%). У 40% детей энцефалит приобрел рецидивирующее течение с периодами обострения в 4-6 (16,7%) и

*Таблица 2*

**Сывороточные иммуноглобулины у детей с врожденной ЦМВИ**

| Показатель | Группа | 0-28 дней | 1-3 мес. | 4-6 мес. | 7-12 мес. | 1-3 года |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IgM | I | *** 0,65±0,03 | *** 0,72±0,11 | *** 0,74±0,04 | *** 0,94±0,07 | 1,03±0,05 |
| | II | 0,14±0,01 | 0,34±0,04 | 0,55±0,04 | 0,76±0,05 | 1,0±0,06 |
| IgG | I | *** 6,60±0,21 | *** 6,46±0,28 | *** 5,59±0,21 | *** 7,26±0,34 | *** 8,80±0,27 |
| | II | 9,78±0,23 | 4,9±0,23 | 4,33±0,18 | 5,81±0,37 | 7,86±0,23 |
| IgA | I | *** 0,09±0,01 | *** 0,22±0,02 | *** 0,38±0,03 | *** 0,49±0,05 | *** 0,71±0,07 |
| | II | 0,05±0,01 | 0,16±0,01 | 0,28±0,03 | 0,37±0,04 | 0,60±0,05 |

*Примечание. I-группа детей с врожденной ЦМВИ, II-контрольная группа;*
** - p<0,05, **- p<0,01, *** - p<0,001 - достоверность отличий от контроля.*

7-12 (23,3%) месяцев. В 13,3% случаев развился хронический энцефалит с умеренно прогрессирующим течением.

В исходе наблюдаемых форм цитомегаловирусной инфекции у выживших детей регистрировались патологические изменения со стороны ЦНС, характеризовавшиеся отставанием в физическом и психомоторном развитии (89,3%), ДЦП (19,6%), микроцефалией (7,1%), гидроцефалией (25%), эпилепсией (8,9%), частичной атрофией зрительного нерва (14,3%), нейро-сенсорной тугоухостью (1,8%), энурезом (1,8%). У 3,6% детей к 3-м годам жизни диагностирован хронический цитомегаловирусный гепатит, у 3,6% – хронический интерстициальный нефрит, у 5,4% – гломерулонефрит, у 10,7% – хронический энцефалит с умеренно прогрессирующим течением.

Результаты иммунологических исследований, представленные в таблице 1, свидетельствовали о значительном влиянии врожденной ЦМВИ на показатели иммунной системы инфицированных детей. У больных с ЦМВИ отмечалось снижение уровня фагоцитоза по сравнению с контрольной группой, регистрируемое в 0-28 дней, в 1-3 и 4-6 месяцев.

При определении кислородзависимой метаболической функции фагоцитов отмечалось повышение количества НСТ-позитивных клеток в спонтанных условиях. Высокие показатели НСТ-теста сохранялись во всех возрастных периодах, что, вероятно, было связано не только с основным процессом, но и интеркуррентными инфекциями, часто развивающимися у инфицированных детей.

Функциональный резерв фагоцитирующих клеток (ИС) оставался низким на протяжении 3 лет, что статистически подтверждалось в периоде новорожденности, в 1-3, 4-6, 7-12 месяцев, в 1-3 года.

Дефицит Т-клеточного звена иммунитета, выявлявшийся у инфицированных детей, вероятно, был сформирован антенатально и являлся результатом внутриутробного воздействия вируса цитомегалии. При исследовании Т-клеточного звена иммунитета отмечалось снижение относительного и абсолютного содержания CD3+-клеток. Относительное содержание общих Т-лимфоцитов (CB3+-клетки) достигало контрольных значений у детей старше 1 года, при этом их абсолютные показатели оставались низкими на протяжении 3 лет.

Продолжительная антигенная стимуляция на фоне затяжного и/или персистирующего процесса в сочетании с множественными интеркуррентными заболеваниями способствовала увеличению HLA-DR+ клеток. Относительное и абсолютное содержание HLA-DR+ повышалось в периоде новорожденности, в 1-3 и 4-6 месяцев, нормализуясь ко второму полугодию жизни. Определение относительного содержания CD4+-клеток свидетельствовало об их количественной недостаточности во всех возрастных группах за исключением 1-3 месяцев. Абсолютные показатели CD4+-клеток изменялись с той же закономерностью и были значительно ниже, чем у здоровых детей. При исследовании Т-цитотоксических/супрессоров (CD8+-клетки) наблюдалось повышение их относительного содержания, сохранявшееся в течение 6 месяцев. При этом их абсолютное количество достоверно снижалось у детей всех возрастных групп.

Как показано в таблице 1 относительное содержание ЕК-клеток (CD16+-клетки) превышало аналогичные показатели в контроле в 0-28 дней и в 1-3 месяца. Абсолютные показатели естественных киллеров, напротив, имели тенденцию к уменьшению с достоверными отличиями от контроля в 4-6 и 7-12 месяцев.

Повышение относительных показателей CD8+- и CD16+-клеток в течение первых 6 месяцев жизни, вероятно, было обусловлено особенностями иммунного ответа при цитомегаловирусной инфекции и внутриклеточным типом паразитирования вируса цитомегалии.

Относительное содержание В-лимфоцитов (CD19+-клетки) не отличалось от нормальных значений, при этом их абсолютные показатели достоверно снижались, что регистрировалось в периоде новорожденности, в 1-3, 4-6 и 7-12 месяцев.

Результаты исследования гуморального звена иммунитета (табл. 2) определялись закономерностями текущего инфекционного процесса и ранней антигенной стимуляцией. Содержание IgM у новорожденных с ЦМВИ превышало аналогичные показатели в контроле. В течение последующих возрастных периодов - в 1-3, 4-6 и 7-12 месяцев содержание иммуноглобулина М оставалось более высоким, чем у здоровых детей. Нормализация показателей регистрировалась только в возрасте 1-3 лет.

Уровень сывороточного IgG у новорожденных с ЦМВИ оказался достоверно снижен. В дальнейшие периоды наблюдения (1-3, 4-6, 7-12 месяцев, 1-3 года) значения IgG характеризовались выраженной динамикой нарастания показателей и превышали аналогичные параметры у здоровых детей. Низкие показатели иммуноглобулина G у новорожденных с ЦМВИ, вероятно, были обусловлены высоким процентом недоношенных детей, а также значительным потреблением материнских IgG, поступивших через плаценту.

Показатели сывороточного IgA при врожденной ЦМВИ, представленные в таблице 2, были выше аналогичных параметров у здоровых детей в 1,5-2 раза. Достоверные отличия регистрировались в возрасте 0-

*Таблица 3*

**Кинические проявления недостаточности иммунитета у детей с врожденной ЦМВИ**

| Проявления | Возраст | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0-28 дней | 1-3 мес. | 4-6 мес. | 7-12 мес. | 1-3 года |
| | n=170 | n=108 | n=78 | n=67 | n=56 |
| ОРВИ, % | 3,5 | 63 | 67 | 73 | 73,2 |
| Инфекции нижних дыхательных путей, % | 37,1 | 96,3 | 100 | 58,2 | 44,6 |
| Инфекции ЛОР-органов, % | 12,3 | 16,7 | 10,3 | 38,8 | 44,6 |
| Инфекции кожи и слизистых, % | 42,9 | 21,3 | 3,8 | 4,5 | 5,4 |
| Инфекции органов пищеварения, % | 19,4 | 24,1 | 37,2 | 26,9 | 10,7 |
| Инфекции мочеполовых органов, % | 18.2 | 13 | 12,8 | 10,4 | 7,1 |
| Инфекции ЦНС, % | 21,8 | 11,1 | 10,3 | 4,5 | - |
| Лимфаденопатия, % | 15,9 | 17,6 | 21,8 | 10,4 | 10,7 |
| Грибковые инфекции, % | 12,4 | 12 | 15,4 | 11,9 | 7,1 |
| Сепсис, % | 8,9 | 8,3 | 5,1 | - | 1,8 |
| Аллергические заболевания, % | 5,3 | 17,6 | 20,5 | 19,4 | 19,6 |

28 дней, в 1-3, 4-6, 7-12 месяцев, в 1-3 года. Быстрая динамика нарастания иммуноглобулинов у инфицированных детей определялась ранней антигенной стимуляцией, а также большим количеством сопутствующих инфекций, развивавшихся постнатально.

В результате обобщенного анализа иммунологических данных у детей с врожденной ЦМВИ регистрировались признаки комбинированных иммунных нарушений в виде:

-угнетения функциональной активности фагоцитирующих клеток;

-снижения показателей Т-клеточного звена иммунитета с недостаточностью относительного и абсолютного содержания общих Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов/индукторов (CD4+), а также абсолютного содержания Т-цитотоксических/супрессоров (CD8+) и ЕК (CD16+- клеток);

-повышенной внутриутробной антигенной стимуляции с активацией метаболической активности нейтрофилов крови, увеличением относительного количества HLA-DR+-клеток, естественных киллеров, быстрыми темпами нарастания иммуноглобулинов.

Снижение иммунологических показателей при врожденной ЦМВИ обусловливало повышенную восприимчивость новорожденных и детей раннего возраста к возбудителям интеркуррентных инфекций, склонность к хронизации врожденного процесса.

В течение всего периода 3-х летнего наблюдения у детей с ЦМВИ отмечались различные сопутствующие заболевания (табл. 3). ОРВИ в 1-3 месяца перенесли 63% детей, в 4-6 месяцев – 67,9%. Во втором полугодии жизни в группу ЧБД вошли 73,1% больных, в 1-3 г. – 73,2%. Среди сопутствующих инфекций выявлялись инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и слизистых оболочек, острые и хронические инфекции ЛОР-органов, гнойный менингит. Патологические процессы в органах дыхания являлись наиболее распространенными и были представлены бронхитами, крупноочаговыми, сливными и деструктивными пневмониями. Бактериальный сепсис развернулся у 17,6% детей и стал причиной гибели в 14,1% случаев. Инфекции кожи и слизистых выявлялись у значительного количества больных детей в виде гнойного конъюнктивита, омфалита, флебита пупочной вены, стафилодермии, флегмоны новорожденных. Инфекции мочеполовой системы чаще были представлены вторичным пиелонефритом. Хронический пиелонефрит к 3 годам развился у 14,3% детей, характеризовался частыми и длительными обострениями, торпидностью к терапии. Из инфекций ЖКТ обнаруживался преимущественно энтероколит, обусловленный внутригоспитальным штаммом Salmonella thiphimurium, золотистым стафилококком, протеем, синегнойной палочкой. В 4,1% случаев кишечные инфекции протекали тяжело с развитием генерализованного процесса (1,8%), эксикоза с токсикозом 2-3 ст., токсикодистрофического состояния (2,3%) и привели к летальному исходу.

Грибковые инфекции регистрировались в виде кандидоза слизистых оболочек. На секции выявлены случаи генерализации грибкового процесса (1,9%) с формированием кандидидозного менингита, пневмонии.

Аллергический тип иммунопатологии регистрировался во все возрастные периоды (табл. 3). Аллергодерматозы выявлялись наиболее часто (19,4%) в виде лекарственной аллергии (5,2%), экссудативно-катарального диатеза (8,8%), атопического дерматита (5,4%). Явления поллиноза в виде ринита, конъюнктивита, бронхита к 3 годам регистрировались в 1,8% случаев и были обусловлены сенсибилизацией к пыльце сорных трав (1,8%).

При морфологическом исследовании органов иммунной системы отмечались признаки активации (13,6%) и угнетения иммуногенеза (78,6%) в виде акцидентальной инволюции тимуса (АИ), являющейся стереотипной реакцией органа в ответ на антигенное воздействие. Изменения в тимусе по типу АИ I-II степени сопровождались активацией иммуногенеза и встречались преимущественно у детей, умерших в первую неделю жизни (71,4%). В секционных наблюдениях преобладали случаи генерализованной ЦМВИ, не сопровождавшейся присоединением интеркуррентных инфекций, часто в сочетании с крупными пороками развития в виде эмбриопатий (42,8%), не совместимых с жизнью.

Приобретенное угнетение иммуногенеза регистрировалось у больных, имевших изменения в тимусе в виде акцидентальной инволюции III (41,7%), IV (28,2%) и V (8,7%) степени. Большинство детей имело значительный стаж заболевания и умерло в 1-3, 4-6 и 7-12 месяцев. Частота пороков развития, соответствующих эмбриональному периоду и свидетельствующая о раннем инфицировании плода, возрастала у детей с АИ V (66,7%) степени.

Интеркуррентные процессы регистрировались в большинстве случаев и составили при АИ III 97,7%, IV – 93,1%, V степени – 100%. В структуре сопутствующей инфекционной патологии преобладали бактериальный или грибково-бактериальный сепсис, абсцедирующие

пневмонии, генерализованные инфекции, в значительном проценте случаев вызванные нозокомиальной условно-патогенной микрофлорой (золотистый стафилококк, кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка, грибы рода кандида).

В 7,8% случаев врожденная ЦМВИ выявлялась в ассоциации с врожденной гипоплазией и дисплазией тимуса (4,9%), несвоевременным жировым метаморфозом вилочковой железы (1,9%), болезнью Ди-Джорджи (1%) .

**Заключение.** Полученные данные, свидетельствуют, что врожденная ЦМВИ неблагоприятно влияет на развитие иммунной системы в онтогенезе и нарушает формирование иммунного ответа в раннем возрасте. Длительное угнетение иммунитета, сохраняющееся по ряду параметров до 3 лет, может быть обусловлено ранними сроками инфицирования, соответствующими эмбрио- и фетогенезу, а также длительной персистенцией возбудителей в анте- и постнатальном периодах. Изменения иммунологических показателей при ЦМВИ в значительной степени объясняются иммунотропностью вируса цитомегалии, его способностью инфицировать иммунокомпетентные клетки, снижая их функциональную активность [5,6,8-10]. Формирующиеся антенатально дефекты в системе иммунитета способствуют распространенности тяжелых форм и высокой летальности при ЦМВИ, склонности к затяжному и хроническому течению, частому развитию интеркуррентных заболеваний [11,14]. Этиологический спектр сопутствующих инфекций, протекающих в виде пневмонии, менингита, бактериального или грибкового сепсиса, генерализованной аденовирусной инфекции, тяжелых кишечных инфекций, вызванных внутригоспитальным штаммом Salmonella tiphimurium и условнопатогенной микрофлорой, свидетельствует о иммунной компрометированности инфицированных детей. Раннее внутриутробное воздействие антигенных факторов может проявиться нарушением формирования и остановкой развития иммунокомпетентных тканей и органов [7,12], что способствует возникновению гипо- и дисплазий тимуса, его несвоевременному жировому метаморфозу. Преждевременное антигенное воздействие сопровождается активацией иммунной системы и ранним синтезом антител, что, с одной стороны, расценивается как комплекс защитных реакций, с другой – формирует ее преждевременный запуск и перенапряжение. Длительная персистенция внутриклеточных патогенов, наличие общих антигенных детерминант с тканями макроорганизма, способность к поликлональной активации иммунокомпетентных клеток и другие механизмы индуцируют развитие иммунопатологических процессов, способствующих формированию аллергических и аутоиммунных расстройств [6, 14].

Серьезный прогноз при врожденной ЦМВИ диктует необходимость раннего и целенаправленного исследования иммунной системы у инфицированных детей, разработки и своевременного проведения мероприятий по реабилитации.

## Литература


1. Вахромеева, С.Н. Частота развития аллергических реакций и особенности неонатального периода у детей, родившихся с персистенцией вирусов: Докл. на межд. конференции «Современные методы диагностики и лечения аллергии, астмы и иммунодефицитов». - Тбилиси, 1999 / С.Н. Вахромеева, К.В. Башилова // Int. J. Immunorehabil. – 1999. - №4. - С. 53.
2. Вельтищева, Е.Ю. Иммунитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям: обзор / Е.Ю. Вельтищева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1993. - №5. - С. 9-11.
3. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей: обзор / В.А. Таболин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1994. - Т.39, №3. - С. 16-19.
4. Заплатников, А.Л. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией /А.Л. Заплатников, М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина // Рус. мед. журн. 2005.- №13 (1).- С. 45-47.
5. Кистенева, Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика / Л.Б. Кистенева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2003. Т. 48, №4. - С. 55-60.
6. Кицак, В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденного / В.Я. Кицак // Кольцово, 2004. - 82 с.
7. Матвеев, В.А. Цитомегаловирусная инфекция как фактор иммуносупрессии для детей первого года жизни / В.А. Матвеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1998. - №6. - С. 34-36.
8. Ожегов, А.М. Влияние цитомегаловирусной и смешанной с ней хламидийной и микоплазменной инфекции на состояние детей раннего и дошкольного возраста / А.М. Ожегов, Л.С. Мякишева, С.В. Мальцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - №1. - С. 61.
9. Ожегов, А.М. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной и сочетанной с ней инфекции у детей первого года жизни / А.М. Ожегов, С.В. Мальцев, Л.С. Мякишева // Педиатрия.- 2001.- №2. – С. 26-31.
10. Орехов, К.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинико-иммунологические аспекты) / К.В. Орехов, М.А. Голубева. – Ставрополь, 2002. – 128 с.
11. Фарбер, Н.А. Цитомегалия и нормальные киллеры / Н.А. Фарбер [и др.] // Иммунология. – 1985. – №3. – С. 5-8.
12. Gehrzz, R.C. Cytomegalovirus – specific humoral and cellular immune response in human pregnancy / R.C. Gehrzz [et al.] // J. Infect. Dis. 1992. - Vol. 143.– P. 391-395.
13. Kapasi, K. Cytomegalovirus infection of perpheral blood cells: effects on interleukin-1 and-2 production and responsssss-sivennes / K. Kapasi, G.P.A. Rise // J. Virol. - 1988. - Vol. 62. - P. 3603-3607.
14. Numazaki, K. Detection of cytokines and cytomegalovirus DNA in serum as test for congenital infection / K. Numazaki [et al.] // Early Hum. Dev. - 1998. - Vol. 52, №1. – P. 43-48.


## РОЛЬ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В НАРУШЕНИИ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОЙ АДАПТАЦИИ

**М.В. ГОЛУБЕВА, Л.Ю. БАРЫЧЕВА, Э.Ю. ОГУЗОВА**

Показаны результаты наблюдения за 170 детьми с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в динамике первых трех лет жизни. Представлена клинико-иммунологическая характеристика врожденной ЦМВИ в возрастном аспекте. Выявлены морфологические признаки угнетения иммуногенеза у умерших детей с врожденной ЦМВИ.

**Ключевые слова:** врожденная цитомегаловирусная инфекция, иммунный статус, иммунопатология, акцидентальная инволюция тимуса

## ROLE OF THE FETAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN ALTERATION OF IMMUNE ADAPTATION MECHANISMS

**GOLUBEVA M.V., BARYCHEVA L.Y., OGUZOVA E.Y.**

The clinicoimmunological characteristics of the fetal cytomagalovirus infection (CMVI) in 170 children during the first three years of life were reported. The morphological signs of the immunogenesis suppression in the deceased children with the fetal CMVI.

**Key words:** fetal cytomegalovirus infection, immune status, immune pathology, accidental thymus involution

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616-053.1:616.98

# КЛИНИКО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**В.А. Самойленко, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева**
**Ставропольская государственная медицинская академия**

**Актуальной проблемой современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями. Способность герпесвирусов индуцировать развитие хронической инфекции позволяет рассматривать герпес как общее системное заболевание человека [13,2]. Вирус простого герпеса (ВПГ) поражает эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, макрофаги, способен длительно персистировать в организме [1]. При длительной персистенции ВПГ действует на все звенья системы иммунитета, способствуя формированию иммунной недостаточности с высокой восприимчивостью к другим инфекционным заболеваниям [7]. Хроническая герпетическая инфекция действует угнетающе на состояние иммуноцитов, вызывая не только количественные, но и качественные изменения в их популяции [5,14].**

Факторы естественного иммунитета представляют собой первую линию защиты организма от ВПГ [6,8]. Нейтрофилы – важные элементы противогерпетического иммунитета, синтезирующие цитокины, дефенсины, интерферон [10]. Поражение полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) герпесвирусами нарушает их функцию и приводит в совокупности с другими факторами к срыву адаптационных реакций [3]. Депрессия активности ферментов ПМЯЛ усугубляет иммунодефицит, а также способствует сохранению активности патологического процесса [9,10].

У детей с рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) отмечаются изменения в метаболическом статусе иммунокомпетентных клеток. Комплексное изучение функциональной активности ПМЯЛ у больных РГИ имеет значение для выяснения роли этих нарушений в патогенезе заболевания [11]. Снижение резервных метаболических возможностей ПМЯЛ периферической крови в период клинической ремиссии может являться одной из причин, обуславливающих рецидив заболевания [4].

Целью работы явилось выявление клинических и цитохимических особенностей течения персистирующей герпетической инфекции (ГИ) у детей в зависимости от формы заболевания и возраста больных.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 110 детей с диагнозом РГИ. Были выделены следующие формы инфекции: хронический рецидивирующий герпетический стоматит (ГС) – 23,6% (26 детей), хронический рецидивирующий кожный герпес (КГ) – 50,9% (56), хронический рецидивирующий офтальмогерпес (ОГ) – 25,4% (28). В соответствии с целью исследования больные были разделены на группы дошкольников – 43,6% (n=48) и школьников – 66,7% (n=62). Обследование проводилось в периоды обострения и ремиссии заболевания. Контрольную группу составили 30 здоровых детей.

Исследование клеточного звена иммунитета включало определение относительного и абсолютного содержания CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD19+- лимфоцитов методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США) на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США). Определение IgA, IgM, IgG осуществлялось турбодиметрическим методом с использованием тест-систем и биохимического анализатора KONELAB (Финляндия). Функциональную активность фагоцитирующих клеток оценивали по показателям фагоцитарного индекса, спонтанного и стимулированного НСТ-теста. Фагоцитарный индекс определяли по способности нейтрофильных гранулоцитов поглощать частицы меланиноформальдегидных латексов размером 1,5-2 мкм (ВНИИ биологического приборостроения, Москва). Уровень кислород - зависимой активации оценивали в НСТ-тесте по числу формазанположительных клеток. По результатам индуцированного НСТ-теста (ИС НСТ=НСТсп./НСТ индуц.) судили о резервах микробиоцидной функции НГ. В качестве стимулятора использовали продигиозан в концентрации 20 мг/мл.

Определение уровня миелопероксидазы (МПО) ПМЯЛ проводилось с использованием метода Грехема-Кнолля. Состояние кислороднезависимой бактерицидности оценивалось по содержанию в ПМЯЛ неферментных катионных белков (КБ). Использована методика В.Е. Пигаревского [12].

Все полученные при клинических и лабораторных исследованиях данные обработаны статистически с использованием пакета программ BIOSTAT for Windows ver 5,0. Для оценки значимости расхождения частот признаков был использован критерий хи-квадрат. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни, вычислялись среднее арифметическое значение (М) и ошибка средней арифметической

*Таблица 1*

**Формы рецидивирующей герпетической инфекции у детей**

| Форма | Дошкольники n=48 | | Школьники n=62 | |
|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % |
| ГС n=25 | 17 * | 35,4 | 9 | 14,5 |
| КГ n=58 | 25 | 52,1 | 31 | 50 |
| ОГ n=26 | 6 | 12,5 | 22 * | 35,5 |

**- p<0,05 - достоверность межгрупповых различий.*

величины (m). Критический уровень значимости (p) задавался величиной 0,05. Достоверными считались результаты при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** При анализе анамнестических данных было выявлено, что 55,8% (67) детей родились от матерей, страдающих РГИ. Рецидивирующий герпес кожи и слизистых встречался в 89,1% (59) случаев, генитальный герпес в 9,1% (6) случаев, офтальмогерпес в 1,8% (2) случаев. Обострение ГИ во время беременности выявлялось у 50,1% (54) матерей в виде обострения кожно-слизистой формы у 47,7% (52) и генитального герпеса у 1,8% (2). Эти проявления регистрировались в 1-м 23,9% (26), 2-м 13,8% (15), 3-м 25,7% (28) триместрах соответственно.

Первичная герпетическая инфекция манифестировала у детей в возрасте 7 мес. – 2 лет. У 29,4% (32) детей манифестация инфекции протекала по типу афтозного стоматита, у остальных 70,6% (77) развилась кожно-слизистая форма заболевания. Легкая форма инфекции наблюдалась в 43,1% (47) случаев, среднетяжелая – в 50,5% (55), тяжелая – в 6,4% (7) случаев. Для первичного инфицирования было характерно развитие яркой симптоматики с повышением температуры тела, в том числе до фебрильных цифр, астенией, снижением аппетита, лимфаденопатическим синдромом. Местные проявления включали появление характерной везикулезной сыпи на коже и слизистых с последующим формированием афт и эрозий.

Провоцирующими факторами для развития рецидивов становились переохлаждение, инсоляция, психоэмоциональный стресс, ОРВИ, механическая травматизация слизистых, обострение аллергодерматоза.

В зависимости от выраженности симптомов общего и местного характера, а также частоты рецидивов выделяли легкую (1-3 раза в год), среднетяжелую (4-6 раз в год) и тяжелую (6 и более раз в год) формы РГИ (табл. 1).

Рецидивирующий герпетический стоматит наблюдался преимущественно у дошкольников – 35,4% (17 детей) с формированием легкой (5 из 17 детей), среднетяжелой (8 из 17) и тяжелой (5 из 17) форм заболевания, в том числе непрерывно рецидивирующей (2 из 17). У школьников ГС встречался в 9 случаях, p<0,05, имел тенденцию к легкому (5 из 9 детей) и среднетяжелому (4 из 9) течению с невыраженными общими и местными изменениями при обострении.

Герпес кожи регистрировался с одинаковой частотой в обеих группах и составил 52,1% (25) у дошкольников и 50% (31) у школьников. Инфекция у дошкольников протекала с развитием легкой в 36% (9) случаев и среднетяжелой в 64% (16) форм заболевания. У 32,2% (10) школьников сформировалась тяжелая форма ГК.

Хронический рецидивирующий офтальмогерпес диагностирован у 28 детей, в том числе у 12,5% (6) дошкольников и 35,5% (22) школьников. Первичное инфицирование во всех случаях сопровождалось раз-

*Таблица 2*

**Иммунологические показатели у дошкольников и школьников с РГИ**

| Показатель | Дошкольники n=28 | | Контроль n=15 | Школьники n=37 | | Контроль n=15 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | обострение n=13 | ремиссия n=15 | | обострение n=14 | ремиссия n=23 | |
| Фагоцитоз, % | 60,2±2,37* | 64,4±4,79* | 70,4±3,17 | 84,4±2,55*** | 78,5±0,16** | 71,6±3,12 |
| НСТ СП,% | 13,5±2,38** | 9,9±1,37* | 5,8±1,09 | 14,7±0,1** | 7,9±4,65 | 8,9±1,53 |
| ИС НСТ,% | 4,9±3,12** | 2,4±0.64 | 2,08±0,26 | 2,12±0,27 | 1,99±0,93* | 2,73±0,25 |
| CD3,% | 50,3±0,55*** | 59,1±8,4* | 67,3±1,79 | 57,7±2,15*** | 59,6±3,96** | 70,4±2,58 |
| CD3,абс | 1,23±0,47** | 1,27±0,31** | 2,31±0,16 | 1,08±0,05*** | 1,1±0,56*** | 1,81±0,08 |
| CD4, % | 23,6±1,35*** | 27,7±2,99*** | 38,7±2,45 | 24,4±2,52*** | 28,3±3,09** | 40,2±0,76 |
| CD4,абс | 0,75±0,15*** | 1,01±0,03* | 1,56±0,35 | 0,62±0,11** | 0,76±0,13 | 0,88±0,03 |
| CD8,% | 28,7±1,73* | 26,9±2,76 | 24,8±1,12 | 25,6±1,83 | 23,8±1,32 | 26,9±1,09 |
| CD8,абс | 1,15±0,17** | 0,97±0,07 | 0,87±0,08 | 0,80±0,11 | 0,72±0,06 | 0,77±0,06 |
| CD19,% | 19,3±1,06 | 16,8±1,42 | 18,1±1,08 | 17,8±0,87 | 17,3±1,52 | 14,2±1,15 |
| CD19,абс | 0,91±0,09* | 0,73±0,02 | 0,73±0,04 | 0,5±0,03 | 0,41±0,01 | 0,52±0,04 |
| IgM,мг/мкл | 1,50±0,68* | 1,46±0,19 | 1,27±0,13 | 1,63±0,19** | 1,59±0,15* | 1,38±0,08 |
| IgG,мг/мкл | 15,11±1,3** | 11,19±1,18 | 10,25±1,03 | 13,12±0,89** | 11,17±0,64 | 11,25±0,37 |
| IgA,мг/мкл | 1,35±0,11** | 1,19±0,26* | 1,07±0,13 | 1,94±0,23** | 1,84±0,18* | 1,13±0,15 |

**- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001 - достоверность отличий показателей от контроля.*

*Таблица 3*

**Уровень миелопероксидазы и катионных белков при разных формах РГИ у дошкольников**

| | Форма | Обострение | P | Ремиссия | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Миелопероксидаза | ГС (1) n=16 | 2,44±0,12** | $P_{1-2}$>0,05 $P_{1-3}$<0,001 $P_{2-3}$<0,01 | 2,21±0,09* | $P_{1-2}$>0,05 $P_{1-3}$<0,05 $P_{2-3}$<0,05 |
| | КГ (2) n=20 | 2,17±0,12* | | 2,15±0,13 | |
| | ОГ (3) n=8 | 1,58±0,13* | | 1,61±0,14* | |
| | Контроль n=15 | 1,94±0,11 | - | 1,94±0,11 | - |
| Катионные белки | ГС (1) n=16 | 1,27±0,13* | $P_{1-2}$<0,05 $P_{2-3}$>0,05 $P_{1-3}$<0,01 | 1,32±0,15 | $P_{1-2}$>0,05 $P_{2-3}$>0,05 $P_{1-3}$<0,05 |
| | КГ (2) n=20 | 1,17±0,11* | | 1,06±0,13* | |
| | ОГ(3) n=8 | 1,06±0,13** | | 1,19±0,13* | |
| | Контроль n=16 | 1,41±0,15 | - | 1,41±0,15 | - |

**- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001 - достоверность отличий показателей от контроля;*
*$P_{1-2}$, $P_{2-3}$, $P_{1-3}$ – достоверность межгрупповых различий.*

витием кожно-слизистой формы заболевания. Вовлечение глаза в патологический процесс носило вторичный характер. У всех детей было зафиксировано одностороннее поражение. Заболевание протекало в легкой (46,6%) и среднетяжелой (53,4%) форме. Определялись следующие нозологические формы хронического офтальмогерпеса: поверхностный субэпителиальный кератит - 35,7% (10) поверхностный древовидный кератит - 17,8% (5), кератоиридоциклит - 17,8% (5), кератоконъюнктивит - 17,8% (5), глубокий дисковидный кератит - 4,5% (1), метагерпетический кератит - 4,5% (1). Глубокие формы наблюдались у школьников в 11,1% (2) случаев.

К особенностям рецидивирующего офтальмогерпеса у школьников можно было отнести наличие продромальных явлений в 45,5% (10) случаев, стойкое снижение зрения в 36,3% (8), формирование помутнений роговицы в 9,0% (2), врастание сосудов в 4,5%(1).

При исследовании иммунного статуса у детей с РГИ были выявлены нарушения в периоды обострения и ремиссии заболевания (табл. 2).

Изменение уровня фагоцитоза носило разнонаправленный характер. Показатели фагоцитарной активности у дошкольников характеризовались снижением в периоды обострения (60,2±2,37, p<0,05) и ремиссии (64,4±4,79, p<0,05), а у школьников – повышением в периоды обострения (84,4±2,55, p<0,001) и ремиссии (78,5±0,16, p<0,01). Высокие показатели метаболической активности нейтрофилов регистрировались в виде повышения спонтанного НСТ-теста у дошкольников на всем протяжении заболевания (13,5±2,38, p<0,001; 9,9±1,37, p<0,05) У школьников изменения выявлялись только в периоде обострения заболевания (14,7±0,1, p<0,01). Индекс стимуляции (ИС) НСТ в периоде обострения у дошкольников был выше, чем у здоровых детей (4,9±3,12, p<0,01), достигая нормы к моменту возникновения ремиссии. У школьников ИС достоверно снижался в фазу ремиссии заболевания (2,0±0,93, p<0,05).

Относительное содержание CD3+-клеток достоверно снижалось в периоды обострения и ремиссии заболевания у дошкольников (50,3±0,55, p<0,001; 59,1±8,40, p<0,05) и школьников (57,7±2,15 p<0,001; 59,6±3,96 p<0,01). Также отмечалось снижение абсолютного их содержания на всем протяжении заболевания в группе дошкольников (1,23±0,47, p<0,01; 1,27±0,31, p<0,01) и, особенно, у школьников (1,08±0,05 p<0,001; 1,1±0,56, p<0,001). Дефицит относительного содержания CD4+-клеток регистрировался на всем протяжении заболевания у дошкольников (23,6±1,35, p<0,001; 27,7±2,99, p<0,001) и школьников (24,4±2,52, p<0,001; 28,3±3,09, p<0,01). Снижение абсолютного количества Т-хелперов у дошкольников отмечалось в периоды обострения (0,75±0,15, p<0,001) и ремиссии (1,01±0,03, p<0,05). Менее выраженные изменения отмечались у школьников в период возникновения рецидива (0,62±0,11, p<0,01). Достоверное повышение относительного (28,7±1,73, p<0,01) и абсолютного (1,01±0,03, p<0,05) содержания CD8+-клеток (Т-киллеров) в периоде обострения заболевания отмечалось в группе дошкольников. Относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов не отличалось от нормы во время ремиссии заболевания, несколько повышаясь в период обострения у дошкольников (0,91±0,09, p<0,05).

Уровень IgM у дошкольников достоверно повышался в период обострения заболевания (1,50±0,68, p<0,05), нормализуясь в ремиссию (1,46±0,19). У школьников отмечалось выраженное повышение IgM в период обострения (1,63±0,19, p<0,01) и в ремиссию заболевания (1,59±0,15, p<0,05). Достоверно высокие значения IgG у дошкольников регистрировались на всем протяжении болезни, составив 15,11±1,39 p<0,01 во время возникновения рецидива и 13,19±1,18, p<0,01 – в период ремиссии. Повышение уровня IgG в группе школьников наблюдалось только при обострении РГИ (13,12±0,89, p<0,01). Отмечалось достоверное повышение IgA в период обострения заболевания у дошкольников (1,25±0,11, p<0,01) и школьников (1,94±0,23, p<0,01). К моменту возникновения ремиссии гипериммуноглобулинемия А сохранялась соответственно у дошкольников (1,17±0,26, p<0,05) и школьников (1,84±0,18, p<0,05).

Динамику активности лейкоцитарных ферментов

*Таблица 4*

**Уровень миелопероксидазы при разных формах РГИ у школьников**

| | Форма | Обострение | P | Ремиссия | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Миелопероксидаза | ГС (1) n=9 | 1,97±0,12 | $P_{1-2}$>0,05 $P_{1-3}$<0,01 $P_{2-3}$<0,05 | 1,9 ±0,1 | $P_{1-2}$>0,05 $P_{1-3}$<0,05 $P_{2-3}$<0,01 |
| | КГ (2) n=23 | 1,86±0,13 * | | 2,08±0,11 | |
| | ОГ (3) n=15 | 1,51±0,08** | | 1,57±0,11* | |
| | Контроль n=11 | 1,88±0,1 | - | 1,88±0,1 | - |
| Катионные белки | ГС (1) n=9 | 1,36±0,14 | $P_{1-2}$<0,01 $P_{2-3}$>0,05 $P_{1-3}$<0,01 | 1,43±0,17 | $P_{1-2}$<0,05 $P_{2-3}$>0,05 $P_{1-3}$<0,05 |
| | КГ (2) n=23 0 | 1,03±0,1* | | 1,06±0,13* | |
| | ОГ (3) n=15 | 0,95±0,08** | | 1,01±0,12* | |
| | Контроль n=11 | 1,47±0,16 | - | 1,47±0,16 | - |

**- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001 - достоверность отличий показателей от контроля;*
*$P_{1-2}$, $P_{2-3}$, $P_{1-3}$ – достоверность межгрупповых различий.*

оценивали в зависимости от формы заболевания и возраста больных.

Анализ активности миелопероксидазы ПМЯЛ при ГС у дошкольников показал резкое повышение фермента в периоде обострения заболевания (2,44±0,12, p<0,01) (табл. 3). К моменту возникновения ремиссии уровень МПО также был повышен (2,21±0,09, p<0,05). Исследование содержания МПО при ОГ показало угнетение активности фермента во время возникновения рецидива (1,58±0,13, p<0,05) и в ремиссию заболевания (1,61±0,14, p<0,05). При КГ у дошкольников в периоде обострения регистрировалось достоверное повышение уровня МПО (2,17±0,12, p<0,05). Во время ремиссии значения МПО сохранялись повышенными (2,15±0,13). При анализе межгрупповых различий выявлено статистически значимое повышение уровня МПО в периоде обострения заболевания при ГС и снижение активности фермента при ОГ (p<0,001). Достоверные различия были получены и при сравнении активности фермента при кожной форме и ОГ (p<0,01). Статистически значимых различий между группами ГС и КГ выявлено не было. Во время ремиссии достоверные различия уровня МПО сохранялись при сравнении групп ГК и ОГ (p<0,05), ГС и ОГ (p<0,05).

В группе дошкольников с ГС активность катионных белков ПМЯЛ снижалась во время обострения (1,27±0,13, p<0,05) и не отличалась от нормы в периоде ремиссии. При ОГ уровень катионных белков достоверно снижался во время возникновения рецидива (1,06±0,13, p<0,01). Период ремиссии характеризовался незначительным повышением содержания КБ (1,13±0,1, p<0,05). КГ характеризовался снижением активности КБ в период обострения заболевания (1,17±0,11, p<0,05). Во время возникновения ремиссии существенной динамики содержания КБ не отмечалось (1,19±0,13, p<0,05). Межгрупповой анализ показал, что достоверное снижение уровня КБ в период обострения заболевания зафиксировано при ОГ и КГ по сравнению с группой ГС (p<0,05). В период ремиссии достоверные различия получены при сравнении групп ОГ и ГС (p<0,05).

Уровень миелопероксидазы ПМЯЛ при ГС у школьников соответствовал норме на всем протяжении заболевания (табл. 4). При ОГ отмечалось резкое угнетение активности фермента во время возникновения рецидива (1,51±0,08, p<0,01). Выраженная депрессия активности МПО сохранялась также и в ремиссию (1,57±0,11, p<0,05). Кожная форма РГИ в периоде обострения характеризовалась достоверным снижением уровня МПО (1,86±0,13, p<0,05) с повышением до нормы в ремиссию заболевания. При анализе межгрупповых различий регистрировалось статистически значимое повышение уровня МПО в период обострения заболевания при КГ и снижение активности фермента при ОГ (p<0,05). Достоверные различия были получены и при сравнении активности фермента при ГС и ОГ (p<0,01). Статистически значимых различий между группами ГС и КГ выявлено не было. Во время ремиссии достоверные различия уровня МПО сохранялись при сравнении групп ГК и ОГ (p<0,01), ГС и ОГ (p<0,05).

Активность катионных белков ПМЯЛ у детей с ГС не отличалось от нормы в периоды обострения и ремиссии (табл. 4). КГ характеризовался снижением активности КБ в период обострения заболевания (1,03±0,11, p<0,05). Во время ремиссии содержание КБ несколько повышалось, оставаясь ниже контрольных показателей (1,06±0,13, p<0,05). Уровень катионных белков при ОГ резко снижался во время обострения заболевания (0,95±0,08, p<0,01), не достигая нормы в ремиссию (1,01±0,1, p<0,05). Проведение межгруппового анализа показало, что достоверное снижение уровня КБ в периоде обострения заболевания зафиксировано при ОГ и КГ по сравнению с группой ГС (p<0,01). В период ремиссии достоверные различия получены при сравнении групп ОГ и ГС (p<0,05), ОГ и КГ (p<0,05).

**Выводы**

1. Наиболее распространенной формой рецидивирования герпетической инфекции у детей является герпес кожи. В группе дошкольников чаще встречается герпетический стоматит, в группе школьников – офтальмогерпес с формированием осложнений в виде стойкого снижения зрения, помутнения роговицы, врастания сосудов.

2. У детей с РГИ регистрируются признаки комбинированной иммунной недостаточности в виде изменения функциональной активности фагоцитирующих клеток, снижения показателей Т-клеточного звена иммунитета с относительной и абсолютной недостаточностью CD3+-, CD4+-клеток, повышением уровней всех классов иммуноглобулинов в периоде обострения заболевания.

3. У детей дошкольного и школьного возраста с офтальмогерпесом отмечается выраженное угнетение обмена ПМЯЛ, характеризующееся снижением МПО и КБ в периоды обострения и ремиссии заболевания.

4. У детей с герпетическим поражением кожи отмечается дисбаланс в функционировании систем ПМЯЛ с повышением МПО и снижением КБ. В группе дошкольников нарушения сохраняются как в период обострения, так и в ремиссию заболевания. У школьников в периоды ремиссии показатели МП нормализуются, уровень КБ остается достоверно ниже, чем у здоровых детей.

5. При герпетическом стоматите изменение функциональной активности ПМЯЛ отмечается только у дошкольников. Периоды обострения характеризуются повышением уровня МПО и угнетением синтеза КБ, периоды ремиссии - высокими показателями МПО и нормализацией КБ.

**Литература**


1. Баринский, И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение / И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.А. Каспаров, В.Н. Гребенюк – М:Медицина -1986. – 376 с.
2. Голубева, М.В. Липидный обмен при герпесвирусных инфекциях у детей первого года жизни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.В. Голубева – Ставрополь, 1995. – 20 с.
3. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А.Исаков, Е.И.Архипова, Д.В. Исаков – Спб.: СпецЛит, 2006. – 303 с.
4. Куртасова, Л.М. Оценка метаболического состояния и функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови у детей с рецидивирующей герпесвирусной инфекцией / Л.М. Куртасова, А.А. Савченко, А.Р. Шмидт [и др.] // Клиническая лабраторная диагностика. - 2003. - №2. – С. 16-18.
5. Кусельман, А.И. Состояние иммунной и эндокринной систем у детей, инфицированных вирусом семейства герпес / А.И. Кусельман, А.П. Черданцев, И.Л. Соловьева, М.А. Смирнова // Педиатрия. – 1996. - №5. – С. 28-31.
6. Лавров, В.Ф. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция / В.Ф.Лавров, Л.В.Ковальчук, Л.В. Ганковская, [и др.] // Вопр. вирусол. - 2006. - №3. - С. 4-9.
7. Маянский, А.Н. Персистенция вирусов: иммунологические и патогенетические аспекты / А.Н. Маянский, А.Н. Бурков, Д.Г. Астафьев, С.П. Рассанов // Клиническая медицина. - 1998. - №2. - С. 19-24.
8. Нагоев, Б.С. Очерки о нейтрофильном гранулоците / Б.С. Нагоев. – Нальчик, 1986. – 144 с.
9. Самгин, М.А. Простой герпес (дерматологические аспекты) / М.А.Самгин, А.А. Халдин – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 160 с.
10. Шубич, М.Г. Катионные белки в нейтрофильных лейкоцитах при вирусных заболеваниях детей. Количественная флюоресцентная цитохимия / М.Г. Шубич, А.А. Славинский, А.П.Вишнякова // Лаб. дело. – 1981. - №5. – С. 266-269.
11. Хитрик, Н.М. Состояние фагоцитарной функции нейтрофилов у больных вирусом простого герпеса / Н.М. Хитрик, И.К. Малашенкова, А.Н. Танасова, Н.А. Дидковский // Материалы II международной научной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине». - Ереван, 2005. - С. 140.
12. Ягода, А.В. Клиническая цитохимия. / А.В. Ягода, Н.А. Локтев. – Ставрополь. Изд.: СтГМА, 2005. – 485 с.
13. Duerst, N. Innate immunity to herpes simplex virus type 2 / N. Duerst // Viral Immunol. – 2003. – Vol.16, №4. – P. 475-490.
14. McKenna, D.B. Herpes simplex virus-specific immune responses in subjects with frequent and infrequent orofacial recrudescences / D.B. McKenna, W.A. Neill, M. Norval // Br. J. Dermatol. – 2001, Vol.144, №3. – P. 459-464.


## КЛИНИКО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**В.А. САМОЙЛЕНКО, М.В. ГОЛУБЕВА, Л.Ю. БАРЫЧЕВА**

Проведено клинико-иммунологическое исследование и изучение цитоэнзиматического статуса нейтрофилов периферической крови у 109 больных рецидивирующей герпетической инфекцией (РГИ) в возрасте 3-12 лет. У детей с РГИ определяется дисбаланс ферментных систем нейтрофилов периферической крови не только во время обострения, но и в ремиссию заболевания. На всем протяжении заболевания отмечается угнетение клеточного звена иммунитета, функциональная неполноценность системы неспецифической резистентности организма.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, миелопероксидаза, катионные белки, иммунный статус

## CLINICOCYTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE RECURRENT HERPETIC INFECTION IN CHILDREN

**SAMOILENKO V.A., GOLUBEVA M.V., BARYCHEVA L.Y.**

Clinicoimmunological study of cytoenzymochemical status of peripheral blood neutrophils in 109 patients with recurrent herpetic infection (RHI) aged 3-12 years was performed. The imbalance of enzymatic systems of peripheral blood neutrophils, suppression of cellular immunity, and functional deficiency of the nonspecific immunity system were detected during the acute attack and remission of the disease.

**Key words:** herpetic infection, mieloperoxidase, cationic proteins, immune status

© Коллектив авторов, 2008
УДК: 616-053.5: 575.1: 616 –005.4

# ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ С СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Н.А. Федько, О.И. Галимова, О.А. Литвинова**
**Ставропольская государственная медицинская академия**

**В настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы, названные «болезнями цивилизации», занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности [6]. В России распространенность сердечно- сосудистой патологии как в детском, так и подростковом возрасте за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза. Перевод подростков 15-17 лет под наблюдение в педиатрическую сеть повлек за собой необходимость активного дополнительного выявления ранних признаков заболеваний сердца [11].**

Основной причиной смертности среди всех групп сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Как известно, морфологическую основу ИБС в большинстве случаев составляет коронарный атеросклероз (КА), истоки которого начинаются в детском возрасте, а начальные стадии, как правило, протекают бессимптомно [2,9]. Сегодня не подлежит сомнению, что профилактика – одно из самых важных направлений в борьбе за здоровое человеческое сердце.

Значимым достижением современной кардиологии является выделение комплекса факторов риска, способствующих развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Морфологические данные о раннем становлении атеросклеротического процесса, а также тот факт, что многие управляемые факторы риска поддаются профилактическому воздействию, позволили концепцию предикторов атеросклероза в настоящее время экстраполировать на детский возраст [1,6].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что артериальная гипертензия является «большим», основным фактором риска ИБС [2,5,7]. Вместе с тем, по данным некоторых исследователей, значения систолического артериального давления тесно коррелируют с уровнем общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), диастолического – с уровнем ТГ и отрицательно с ХС ЛПВП [6].

Избыточная масса тела - распространенное явление в современной детской популяции. Для детей так же, как и для взрослых, характерна тесная взаимосвязь избыточной массы тела с артериальной гипертензией [8]. Сочетание этих факторов увеличивает риск возникновения КА в более старшем возрасте. На развитие избыточной массы тела, как известно, оказывает влияние наследственная предрасположенность, недостаточный уровень физической активности и повышенное калорийное питание [6].

Одним из важнейших факторов риска развития болезней системы кровообращения и самой распространенной вредной привычкой считается курение. Известно, что функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, обусловленные воздействием курения, в дальнейшем становятся стойкими и приводят к развитию ряда заболеваний [5]. Непосредственное повреждающее влияние, как полагают, оказывают входящие в состав табачного дыма никотин, бензопирен и окись углерода. Доказано, что в результате действия никотина на сердечно-сосудистую систему повышается частота сердечных сокращений, увеличивается выделение надпочечниками адреналина – гормона, оказывающего на капилляры констрикторное влияние, что в свою очередь может приводить к стойкой артериальной гипертензии, снижению систолического объема крови и в итоге к ишемии миокарда [4,6].

Недостаточный уровень физической активности рассматривают как один из важнейших неблагоприятных компонентов образа жизни. В современной детской популяции гиподинамия занимает одно из ведущих мест среди других факторов риска. Для детей с повышенной физической активностью характерны более низкая масса тела, значительно меньшая частота ожирения. В детском возрасте регулярные физические тренировки оказывают больший позитивный эффект, чем у взрослых, способствуя благоприятному развитию сердечно-сосудистой системы [5].

По данным Американской ассоциации кардиологов оптимальной считается физическая нагрузка продолжительностью 5-6 часов в неделю. Критерием малоподвижного образа жизни считается нагрузка менее 3 часов в неделю, которая при нынешней занятости детей в образовательной сфере является наиболее реальной.

К «большим» факторам риска ИБС относят гиперхолестеринемию (ГХС) [3]. Известно, что атерогенными свойствами обладает холестерин, входящий в состав липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)

*Таблица 1*

**Показатели АД у подростков с семейной отягощенностью коронарным атеросклерозом**

| Мальчики | | | | Девочки | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы | n | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт. ст. | Возраст, годы | n | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. |
| 11-13 | 11 | 118,7 ± 1,6 | 81,6±1,3 | 11-13 | 9 | 117,6± 1,4 | 80,9 ±1,6 |
| 14-17 | 15 | 126,1± 1,8* | 84,1 ±1,7 | 14-17 | 13 | 118,6± 1,3* | 84,2,±1,3 |

** – p< 0,05 при сравнении показателей у мальчиков и девочек соответствующего возраста.*

и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). ХС ЛПВП, напротив, обладает антиатерогенными свойствами. В связи с этим для оценки атерогенного риска недостаточно выявлять только наличие ГХС. Необходимо определять распределение холестерина по фракциям липопротеидов. Коэффициент атерогенности (КАт) – отношение содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП к его содержанию в ХС ЛПВП – дает объективное представление о распределении холестерина по его фракциям [10]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) имеет меньшее значение в качестве предиктора ИБС, чем ГХС, однако роль её возрастает при сочетании с другими факторами риска [5].

Важным вопросом при определении факторов риска ишемической болезни сердца у детей являются данные об их устойчивости в дальнейшей жизни. Подтверждением значения концепции факторов риска у детей для предсказания развития патологического процесса в будущем является высокая частота случаев ИБС у родственников с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией, а также относительная устойчивость факторов риска в течении жизни [6].

В связи с этим целью нашего исследования явилось установление характера и частоты основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) у школьников 11-17 лет с семейной отягощенностью ИБС.

**Материал и методы.** В 2007 г. в рамках городской программы «Образование и здоровье» было проведено многоэтапное исследование: с помощью скрининг-анкеты опрошено 2840 школьников 11-17 лет четырех общеобразовательных школ г. Ставрополя. Скрининг-анкетирование позволило выявить семьи, родители в которых страдают ИБС. В итоге была сформирована группа из 342 школьников с семейной отягощенностью КА по линии матери и/или отца. В процессе исследования было установлено, что в 62 семьях у одного из родителей: 39 (62,9%) отцов в возрасте от 39 до 57 лет (средний возраст 46,4±0,7 лет) и 23 (37,1%) – матерей в возрасте от 38 до 53 лет (средний возраст 42,8±0,4 лет) имелась отягощенность сердечно-сосудистой патологией. Эти родители хотя бы однократно находились на стационарном лечении с диагнозом стабильная стенокардия напряжения 18 (29%) пациентов, нестабильная стенокардия - 34 (54,8%), инфаркт миокарда 10 (16,2%). Обследование и лечение родители проходили в кардиологическом или инфарктном отделениях ГУЗ №3 г. Ставрополя; в кардиологических отделениях №1 или №2 ГУЗ «Ставропольского краевого клинического кардиологического диспансера». Диагноз ИБС устанавливался по данным анамнеза, клинического обследования, биохимического исследования крови (холестерин, липидный спектр), ЭКГ, суточного мониторирования, эхокардиографии; отдельным пациентам выполнялась коронароангиография. В 280 наблюдавшихся семьях 176 (62,9%) отцов и 104 (37,1%) матери состояли на учете в поликлиниках г. Ставрополя с диагнозами стабильная стенокардия напряжения (76,7%) и нестабильная стенокардия (23,3%). У этих пациентов диагноз базировался на данных анамнеза, изучения липидного спектра крови, ЭКГ в различных вариациях, включая суточное мониторирование и нагрузочный тест.

На следующем этапе исследования осуществляли опрос родителей выделенных 342 детей с помощью расширенной анкеты, которая включала вопросы, касающиеся особенностей антенатального, интранатального и раннего неонатального периодов развития ребенка, характера и частоты заболеваний, перенесенных на протяжении жизни. Путем опроса уточняли характер питания в семьях и особенности образа жизни ребенка. Проводилось анонимное анкетирование школьников на предмет курения.

Отклик составил 93% (возвращено 318 анкет от 192 мальчиков и 126 девочек).

В последующем в школах проводился объективный осмотр детей, который включал антропометрию (рост, масса тела) и, как минимум, двукратное измерение артериального давления (АД) ртутным сфигмоманометром. Измерение АД проводили с интервалом в 3 минуты на одной и той же руке, если показатели систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) различались более чем на 5 мм рт. ст., то проводилось дополнительное измерение АД. Критерием включения обследованных в группу пациентов с артериальной гипертензией (АГ) являлось не менее, чем трехкратные эпизоды высоких цифр АД по данным анамнеза и объективного осмотра (более 95-го перцентиля кривой распределения АД по полу, возрасту и росту). В эту группу включались лишь пациенты с эссенциальной АГ и исключались – с симптоматической АГ.

В результате обследования были сформированы 3 группы детей:

– I группа (низкий риск развития КА) – 119 (38,4%) (61 мальчик и 58 девочек) – дети, не имеющие дополнительных ФР кроме отягощенного семейного анамнеза.

– II группа (средний риск развития КА) – 104 (32,4%) ребенка (64 мальчика и 40 девочек) – дети с семейной отягощенностью ИБС, имеющие дополнительно 1-2 ФР ССЗ.

– III группа (высокий риск развития КА) – 95 (29,2%) (67 мальчиков и 28 девочек) – дети с семейной отягощенностью ИБС, имеющие дополнительно 3 и более ФР ССЗ.

В дальнейшем у 37 детей из трех групп (у 10 человек I-й , у 13 – II-й и у 14 – III–й групп) изучали показатели липидного спектра крови (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ). Кровь для биохимического исследования брали путем венепункции натощак. Накануне исследования школьникам рекомендовали в течении 3-х дней исключить из питания продукты богатые жирами – яйца, сыр, масло, жирное мясо.

Концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛПВП в плазме крови

*Таблица 2*

**Показатели липидного спектра у подростков с семейной отягощенностью коронарным атеросклерозом**

| Показатели | I-я группа | | II-я группа | | III-я группа | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | M±m | n | M±m | n | M±m |
| ОХС, ммоль/л | 10 | 3,98 ± 0,13 | 13 | 4,08 ±0,07 | 14 | 4,96±0,13 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 10 | 1,39 ±0,01 | 13 | 1,36 ±0,03 | 14 | 1,24± 0,07 |
| ТГ, ммоль/л | 10 | 0,76 ± 0,15 | 13 | 0,79 ± 0,07 | 14 | 0,86 ±0,13 |
| КАт | 10 | 1,92± 0,03 | 13 | 2,18± 0,15 | 14 | 2,83 ±0,15 |

определяли энзиматическим колориметрическим методом с помощью наборов фирмы «Vital Diagnostic» (Россия) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе STAT – FAX. Производили расчет КАт.

Для статистической обработки результатов исследования применялись компьютерные программы Microsoft Excel, пакеты программ Statistika и «Biostat».

**Результаты и обсуждение.** К числу наиболее распространенных ФР ССЗ отнесли артериальную гипертензию (АГ), избыточную массу тела, гиподинамию, курение, дислипидемию.

Артериальная гипертензия отмечалась у 48 (15,1%) детей – 26 мальчиков и 22 девочек в возрасте 11-17 лет с семейной отягощенностью ИБС. Уровень САД был достоверно выше (p<0,05) у мальчиков в сравнении с девочками в возрасте 14–17 лет (126,1±1,8 мм рт.ст. и 118,6±1,3 мм рт.ст. соответственно).

Достоверного различия показателей САД у девочек и мальчиков в возрасте 11-13 лет выявлено не было. Не выявлено и достоверных поло-возрастных различий в показателях ДАД (табл. 1).

Как известно, избыточная масса тела, в качестве одного из основных ФР ССЗ у подростков диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) равном или большем 25 кг/м$^2$ , а ожирение – при ИМТ равном или большем 29 кг/м$^2$ .

Из 318 обследованных школьников 47 (14,8%) детей (29 мальчиков и 18 девочек) имели избыточную массу тела и у 9 (2,8%) (4 мальчика и 5 девочек) отмечалось ожирение 1 степени. Причем высокий ИМТ отмечен чаще в группе детей с совокупностью 3-х и более ФР развития сердечно- сосудистой патологии.

Анализ характера и качества питания исследуемых позволил выявить, что у 50 (84,7%) детей с избыточной массой тела и ожирением ежедневно в рационе встречались продукты быстрого приготовления (пицца, хотдог, хлебо-булочные изделия), мясные и, реже, рыбные продукты, а употребление овощей и фруктов сведено до минимума (1-2 раза в неделю).

При анонимном анкетировании была выявлена относительно высокая частота курящих школьников – 72 (22,6%) (54 мальчика и 18 девочек), средний возраст детей составил 15,2±0,7 лет. Доказано, что риск возникновения коронарного атеросклероза у курильщиков тем выше, чем больше они употребляют сигарет в день. Среднее количество выкуренных сигарет в день у мальчиков составил 8,2±1,6 у девочек – 6,2±1,3 (p< 0,05).

Анализ образа жизни обследуемых выявил, что из 318 детей лишь 43 (13,5%) систематически посещали занятия физической культуры и занимались в спортивных секциях; 213 (67,3%) школьников посещали только занятия физической культуры в школе и 62 (19,2%) ребенка не посещали занятия физической культуры по различным причинам.

При сравнении биохимических показателей крови у детей 3-х групп выявлено, что показатели ОХС были достоверно выше в III-й группе (4,96±0,13 ммоль/л) в сравнении со II-й (4,08±0,07 ммоль/л) и с I –й (3,98±0,13 ммоль/л, p< 0,05). Достоверного различия уровня ОХС в I-й и II-й группах обследованных выявлено не было. Сравнение уровня ХС ЛПВП показало, что чем выше совокупность ФР ССЗ, тем ниже его показатели (табл. 2).

У обследованных детей из трёх групп достоверных отличий в показателях ТГ не отмечалось. Более высокое значение КАт отмечалось у детей III-й группы – как в сравнении со II-й (2,83±0,15 ммоль/л и 2,18±0,15 ммоль/л соответственно), так и в сопоставлении с I-й группой (1,92±0,03 ммоль/л , p< 0,05) (табл. 2).

Таким образом, предпосылки для формирования атеросклероза заложены с детства, поэтому, начиная с раннего возраста, необходимо проведение мероприятий, направленных на снижение риска последующего развития атеросклероза. Это прежде всего образовательные программы, предусматривающие формирование социально–поведенческого стереотипа, организация здорового питания, повышение уровня физической активности, отказ от вредных привычек.

Необходимость своевременного выделения у подростков групп риска по развитию ИБС, заключается не только в проведении первичной профилактики атеросклероза, но и в оценке отдаленного прогноза сердечно-сосудистых осложнений. В группу особого внимания педиатров должны включаться дети с семейной отягощенностью ИБС для раннего выявления артериальной гипертензии, избыточной массы тела, дислипидемии.

**Выводы**

1. У 61,6% школьников семейная отягощенность ИБС сочеталась с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как АГ, избыточная масса тела, гиподинамия, курение, гиперхолистеринемия и дислипидемия.

2. Полученные сведения о характере и частоте ФР ССЗ у школьников с семейной отягощенностью коронарным атеросклерозом свидетельствуют о том, что большинство детей относятся к группе среднего (32,4%) и высокого (29,2%) риска развития ССЗ.

**Литература**

1. Акимова, Е.В. Пятилетняя динамика основных факторов риска развития ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения Тюмени / Е.В. Акимова, В.В. Гафаров, В.А. Кузнецова // Терапевтический архив. – 2005. - №9. – С. 31-35.
2. Борисов, К. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их возможная коррекция в условиях поликлиники / К. Борисов, С. Гу-

рак // Врач. – 2005.- №11. – С. 38-40.
3. Волкова, Т.Ю. Содержание двойных связей и липидов сыворотки крови у здоровых людей и пациентов с гиперлипидемией / Т.Ю. Волкова, М.Г. Творогова, В.Н. Титов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003.- №11. – С.10-12.
4. Иоффина, О.Б. Роль и значение табакокурения в заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в современной России / О.Б. Иоффина, В.И. Харченко, А.С. Акопян // Терапевтический архив. – 1999. – №1. - С. 69-73.
5. Кисляк, О.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с артериальной гипертензией / О.А. Кисляк, Г.И. Сторожаков, Е.В. Петрова [и др.] // Педиатрия. – 2003.- №2. – С. 16-20.
6. Леонтьева, И.В. Факторы риска атеросклероза и ишемической болезни сердца у детей и подростков, подходы к профилактике / И.В. Леонтьева.- Москва, 2004. – 59 с.
7. Лещинский, Л.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: клинико–эхокардиографические аспекты / Л.А. Лещинский, Б.Л. Мультановский, С.Б. Пономарев, А.Г. Петров // Клиническая медицина. – 2003. - №11. – С. 42-26.
8. Мартынова, А.Г. Артериальная гипертония и масса тела. Решенные и нерешенные проблемы / А.Г. Мартынова, А.И. Кодочигова, В.Ф. Киричук, А.А. Ермолаев // Клиническая медицина. – 2005. - №8. – С. 32-36.
9. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. - 2000. - №6. - С. 4-8.
10. Петухова, С.В. Уровень продуктов перекисного окисления липидов в липопротеидах низкой плотности у подростков с гиперхолестеринемией и их родителей / С.В. Петухова, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино [и др.] // Педиатрия. – 2005. - №2. – С. 27-33.
11. Школьникова, М.А. Современные тенденции сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей в Российской Федерации; структура сердечной патологии детского возраста / М.А. Школьникова, Г.Г. Осокина, И.В. Абдулатипова // Кардиология. – 2003. - №8. – С. 4-8.

## ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ С СЕМЕЙНОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Н.А. ФЕДЬКО, О.И. ГАЛИМОВА, О.А. ЛИТВИНОВА**

Проведен анализ характера и частоты основных ФР ССЗ у школьников с семейной отягощенностью ИБС. По результатам анкетирования выявлено 342 ребенка с семейной отягощенностью. При углубленном обследовании этих детей (уточнение характера питания и образа жизни, анонимное анкетирование на предмет курения, объективный осмотр с измерением АД и данными антропометрии, определение общего холестерина и липидного спектра крови) были сформированы 3 группы: I группа – 119 (38,4%) (61 мальчик и 58 девочек) – с низким риском развития КА (с семейной отягощенностью ИБС и отсутствием дополнительных ФР ССЗ). II группа – 104 (32,4%) ребенка (64 мальчика и 40 девочек) – со средним риском развития КА (с семейной отягощенностью ИБС и дополнительно 1-2 ФР ССЗ). III группа – 95 (29,2%) (67 мальчиков и 28 девочек) – с высоким риском развития КА (с семейной отягощенностью ИБС и 3 и более ФР ССЗ).

Полученные сведения о характере и частоте ФР ССЗ у школьников с семейной отягощенностью ИБС свидетельствуют о том, что большинство детей относятся к группе среднего и высокого риска развития ССЗ, что заставляет оптимизировать семейные профилактические программы.

**Ключевые слова:** семейная ИБС, школьники, факторы риска, липиды крови

## CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN SCHOOLCHILDREN WITH FAMILY CASES OF ISCHEMIC HEART DISEASE

**FEDKO N.A., GALIMOVA O.I., LITVINOVA O.A.**

The analysis of the main cardiovascular (CV) risk factors (RF) (diet, life style, smoking, blood pressure, anthropometry, cholesterol and blood lipids) in 342 children with family cases of ischemic heart disease (IHD) allowed to revealed 3 groups with low, moderate and high CV risk. The most of examined children had moderate or high CV risk. Thus, the prophylactic family programs need to be improved.

**Key words:** family IHD cases, schoolchildren, risk factors, blood lipids

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.12–005.4–008.46616.9

# ЦИТОКИНОВАЯ СИСТЕМА И ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

**С.Н. Маммаев[1], С.С. Заглиева[1], С.Г. Заглиев[2]**
**[1]Дагестанская государственная медицинская академия**
**[2]Медицинский центр «Гепар», Махачкала**

**Развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлено различными патофизиологическими механизмами. В течение длительного времени формировались различные концепции патогенеза ХСН. Одной из первых была предложена гемодинамическая модель, затем нейрогуморальная, которая сохраняет лидирующие позиции в настоящее время [4, 11]. В последние годы в дополнение к нейрогуморальной концепции прогрессирования ХСН получила развитие теория иммунной активации [12, 19]. Медиаторами иммунной системы, способствующими прогрессированию ХСН, являются в том числе цитокины [2, 5, 13].**

Представляют интерес возможные механизмы активации цитокинов. Существуют гипотезы, объясняющие причины и механизм повышения уровня цитокинов, согласно которым основными источниками цитокинов при ХСН являются миокард [16], периферические ткани и скелетная мускулатура [14, 19]. Хламидийная и цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекции признаются дополнительными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 7, 8]. Выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности, ассоциировалась с наличием активной ЦМВ инфекции у больных с ИБС, что косвенно подтверждает предположение о непосредственном повреждающем влиянии ЦМВ на миокард желудочков, ухудшая насосную функцию [9]. В связи с этим можно допустить возможность влияния бактериальной или вирусной инфекции на миокардиальную продукцию цитокинов. Третьей возможной причиной стимулирования продукции цитокинов при ХСН считают высвобождение бактериальных эндотоксинов условно-патогенной микрофлорой кишечника в периферический кровоток вследствие увеличения проницаемости кишечной стенки в условиях венозного застоя [10, 17, 18].

Цель исследования состояла в оценке влияния ЦМВ, хламидия пневмониа (ХП), вируса простого герпеса (ВПГ) на показатели про- и противовоспалительных цитокинов у больных ХСН ишемической этиологии.

**Материал и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 90 больных ХСН, обусловленной ИБС. Средний возраст больных составлял 59,1±9,2 года. Женщин было 36, мужчин 54. В качестве контроля обследовано 25 практически здоровых людей в возрасте 52±10,2 года. Диагноз верифицировали на основании клинических данных, результатов дополнительных исследований, включающих лабораторные (холестерин, b-липопротеиды, глюкоза, мочевая кислота, С-реактивный белок) и функциональные (электрокардиография в покое, холтеровское мониторирование, ЭКГ, эхокардиография) методы. Для оценки тяжести ХСН использовали функциональную классификацию Нью–Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA). Для объективизации функционального класса (ФК) ХСН применяли тест 6-минутной ходьбы и шкалу оценки клинического состояния больного (ШОКС), предложенную В.Ю. Мареевым [2, 15].

Для оценки систолической функции миокарда левого желудочка использовали такие эхокардиографи-

***Таблица 1***

**Уровень цитокинов в крови больных в зависимости от ФК ХСН**

| Группы обследованных | Цитокины (пг/мл) | | |
|---|---|---|---|
| | ФНО-α # | ИНФ-γ # | ИЛ-4 ## |
| Контрольная | 102,1±25,6 | 167±38,1 | 93,5 (77,2:109,8) |
| ХСН (общая) | 256,05±16,2* | 289,05±19,1* | 123,8 (110,4:135,8) |
| I | 186,5±18,5 | 262,5±13,1 | 119,4 (107: 133,9) |
| II | 325,6±27,3** | 315,6±16,5** | 128,3(108,7:136,2) |

**- p<0,05 в сравнении с контролем, ** - p<0,05 с I группой; # - M±SD; ## - Me (квартили).*

*Таблица 2*

**Содержание IgG и IgM к ЦМВ, ВПГ и ХП у больных ХСН в зависимости от ФК**

| Показатель | Группы обследованных | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Контрольная | ХСН (общая) | I | II |
| ЦМВ: IgG #<br>IgM # | 0,450±0,03<br>0,268±0,02 | 1,690±0,07*<br>1,070±0,06* | 1,256±0,04<br>0,842±0,03 | 2,173±0,02**<br>1,305±0,015** |
| ВПГ: IgG #<br>IgM # | 0,521±0,08<br>0,085±0,01 | 1,260±0,06*<br>0,648±0,04* | 1,256±0,04<br>0,430±0,02 | 1,267±0,01<br>0,870±0,14** |
| ХП: IgG #<br>IgM ## | 0,279±0,010,<br>217<br>(0,167:0,3) | 0,279±0,03<br>0,247<br>(0,108:0,385) | 0,290±0,03<br>0,242<br>(0,079:0,328) | 0,267±0,02<br>0,248<br>(0,086:0,324) |

** - p<0,05 в сравнении с группой контроля, **-p<0,05 в сравнении с I группой; # - M±SD; ## - Me (квартили).*

ческие показатели, как фракция выброса (ФВ) левого желудочка, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы (КСО и КДО). Для оценки диастолической функции левого желудочка определяли: отклонение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), время замедленного раннего диастолического наполнения (D/t). время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР). Нарушение систолической функции проявлялось увеличением КДО и КСО, снижением ФВ, а диастолической – увеличением отношения E/A>2 , уменьшением ВИР и D/t.

Учитывая, что результаты основных клинических (ШОКС, тест 6-минутной ходьбы) и эхокардиографических показателей ФВ, характеризующих тяжесть ХСН, достоверно не различались у больных I, II ФК и III, IV ФК они были распределены на 2 группы. В I группу вошли больные, имеющие I и II ФК ХСН, а во II – с III и IV ФК ХСН.

Исследование ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-4, иммуноглобулинов G (IgG) и M (IgM) ХП, ВПГ, ЦМВ в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «ВекторБест» (Новосибирск).

Результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica». Параметры, которые соответствуют распределению Гаусса, представлены через среднюю±стандартное отклонение. Непараметрические данные – через медиану (квартили). В случае несоответствия нормальному распределению значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для параметрических данных – критерий Стьюдента. Связь между параметрами определяли с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Повышенный уровень ФНО-α в сыворотке крови определялся у 90 (100%) больных ХСН, ИНФ-γ, у 72 (80%), ИЛ-4 у 38 (42,2%) пациентов.

Как видно из таблицы 1, у больных ХСН вне зависимости от ФК наблюдалось достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИНФ-γ) (p<0,05) и тенденция к увеличению противовоспалительного ИЛ-4 (p>0,05). Выявлено закономерное возрастание концентрации цитокинов в зависимости от выраженности сердечной недостаточности с наличием достоверности различий показателей между сравниваемыми группами. Так, уровень ФНО-α, ИНФ-у у больных II группы был выше, чем в I, тогда как содержание ИЛ-4 в сравниваемых группах больных достоверно не различалось.

Сравнительный анализ, проведенный с учетом результатов исследования основных показателей систолической функции левого желудочка (ФВ, КДО, КСО), показал, что уровень цитокинов повышался с увеличением объемных параметров и снижением ФВ левого желудочка. У пациентов со сниженной ФВ показатели ФНО-α, ИНФ-γ были выше (p<0,05) по сравнению с соответствующими значениями у больных с сохранной ФВ (p>0,05), содержание ИЛ-4 при этом не различалось. При изучении взаимосвязи уровня цитокинов с величиной фракции выброса левого желудочка установлена достоверная обратная связь между содержанием ФНО-α, ИНФ-γ, с одной стороны, и величиной фракции выброса, с другой (r= - 0,57, p<0,05; r=-0,50, p<0,05 соответственно).

Концентрация ФНО-α, ИНФ-γ достоверно повышалась с увеличением объемных параметров – КДО и КСО левого желудочка (p<0,05). Достоверные прямые корреляционные связи были выявлены между ФНО α и КДО (r=0,58, p<0,05), ФНО α и КСО (r=0,61, p<0,05), между ИНФ-γ и КДО (r=0,53, p<0,05), ИНФ-γ и КСО (r=0,49, p<0,05). Связь между КДО и КСО левого желудочка и ИЛ-4 оказалась слабой и недостоверной (r=20, p>0,05).

Анализ взаимосвязи уровня цитокинов в крови с параметрами, отражающими диастолическую дисфункцию, достоверных значений коэффициента корреляции не выявил (p>005).

Таким образом, полученные данные выявили повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных ХСН, коррелирующее с ФК заболевания и основными эхокардиографическими показателями, отражающими нарушение систолической функции, что служит косвенным доказательством роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ХСН [3, 5, 6].

У всех больных и в группе контроля были изучены наличие и активность ЦМВ, ВПГ и ХП.

Уровни IgG к ЦМВ были выявлены у 90 (100%) больных ХСН, а IgM к ЦМВ – у 68 (75,5%). IgG к ВПГ обнаружены у 88 (97,7%), IgM к ВПГ – у 28 (31,1%) больных, IgG к ХП установлен у 17 (18,8%) больных, Ig M к ХП – у 12 (13,3%).

В контрольной группе IgG к ЦМВ обнаружены у 10 (40%) больных с ХСН, IgM к ЦМВ – у 2 (8%), IgG к ВПГ – у 6 (24%), а IgM – у 1(4%), IgG к ХП – у 1 (4%) и IgM к ХП – у 3 (12%) пациентов.

В таблице 2 представлены средние значения уровней IgG и IgM к ЦМВ, ВПГ, ХП у больных ХСН общей группы и в зависимости от ФК. Во всех случаях определялся высокий уровень IgG и IgM к ЦМВ, IgM к ВПГ (p<0,05). Показатели IgG и IgM к ХП у больных достоверно не отличались от контроля (p>0,05). Сравнение уровня IgG и IgM ЦМВ, ВПГ в зависимости от ФК показало наличие достоверной зависимости между активностью ЦМВ, ВПГ и тяжестью ХСН (p<0,05). Уровень IgG, IgM к ЦМВ и IgM к ВПГ у больных II группы достоверно превышал соответствующие значения больных

I группы (p<0,05). Показатели IgG к ВПГ, IgG и IgM к ХП достоверно не различались в зависимости от ФК ХСН (p>0,05).

При сравнении показателей инфекции у больных со сниженной и сохраненной ФВ установлено наиболее выраженное повышение IgM к ЦМВ у пациентов с ФВ менее 50% (p<0,05). Была выявлена достоверная обратная корреляционная связь между IgM к ЦМВ и ФВ (r=-0,47, p<0,05). Степень инфицированности и активности ЦМВ инфекции ассоциировались у больных ХСН с увеличением диаметра левого желудочка – выявлено достоверное повышение уровней IgG и IgM к ЦМВ по мере увеличения показателей КДО и КСО левого желудочка (p<0,05). Установлено наличие достоверных (p<0,05) прямых связей между объемными параметрами левого желудочка (КСО и КДО), с одной стороны, и IgG ЦМВ (r=0,38, r=0,33), IgM ЦМВ (r=0,40, r=0,37), с другой. При проведении анализа показателей инфекции в зависимости от наличия и степени нарушения диастолической функции достоверных связей не установлено (p>0,05).

Сравнительный анализ выявил рост содержания ФНО-α, ИНФ-γ по мере повышения показателей уровня IgM к ЦМВ, IgM к ВПГ. Установлены прямые связи между ФНО-α и IgM к ЦМВ (r=0,56, p<0,05), ИНФ-γ и IgM к ЦМВ (r=0,48, p<0,05), ИНФ-γ и IgM к ВПГ (r=0,18, p>0,05).

Высокая инфицированность ЦМВ обследованных нами пациентов была характерна для больных ИБС, что соответствовало литературным данным по этой проблеме [1, 12]. Наличие активной ЦМВ инфекции у больных с клиническими признаками ХСН, а также достоверных корреляционных связей IgM к ЦМВ с величиной ФВ и показателями КДО, КСО левого желудочка косвенно подтверждает предположение о непосредственном повреждении миокарда, обусловленном воспалением, вследствие ЦМВ инфекции [15]. Достоверная связь между ЦМВ инфекцией и уровнем провоспалительных цитокинов, также свидетельствует в пользу того, что источником провоспалительных цитокинов в данном случае является миокард, вероятно, вследствии негативного влияния ЦМВ инфекции.

**Выводы**

1. Хроническая сердечная недостаточность у больных ИБС сопровождается повышением уровней ФНО-α, ИНФ-у, а также наличием и активностью ЦМВ инфекциии ВПГ в сыворотке крови.

2. Сывороточные показатели ФНО-α, ИНФ-γ, IgM ЦМВ достоверно взаимосвязаны с ФК ХСН и параметрами, характеризующими систолическую дисфункцию левого желудочка.

3. У больных ХСН ишемической этиологии показатели провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИНФ-γ) достоверно связаны с IgM к ЦМВ, ВПГ, что косвенно свидетельствует о возможности продукции цитокинов при влиянии ЦМВ и ВПГ на миокард .

**Литература**


1. Ватутин, Н.Т. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений / Н.Т. Ватутин, В.А. Чупина // Кардиология. – 2000. – №2. – С. 67-71.
2. Малая, Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб. – М.: Эксмо, 2004. – 960 с.
3. Мустафина, Д.М. Клинико-диагностическое значение цитокинов и «белков острой фазы» у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дис. … канд. мед. наук / Д.М. Мустафина. – 2003. – 28 с.
4. Мухарлямов, Н.М. Ранние стадии недостаточности кровообращения и механизмы ее компенсации / Н.М. Мухарлямов. – М.: Медицина, 1978. – 247 с.
5. Насонов, Е.Л. Иммунология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 1999. – №3. – С. 66-70.
6. Оранский, С.П. Изменение цитокинового профиля и возможности его коррекции традиционной терапией у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: Автореф. дис. … канд. мед. наук / С.П. Оранский. – 2002. – 22 с.
7. Ребров, А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А.П. Ребров, И.В. Воскобой // Терапевтический архив. – 2004. – №1. – С. 78-82.
8. Чазов, Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов // Сердечная недостаточность. – 2003. – №4(1). – С. 6-8.
9. Шварц, Ю.Г. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией / Ю.Г. Шварц, Н.А. Маршалкина, Э.А. Федотов // Сердечная недостаточность. – 2004. – №5. – С. 22-24.
10. Anker, S.D. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure / S.D. Anker, K. Egerer, H-D. Volk, W.J. Kox // Am. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 79. – P. 997-1001.
11. Arnal, J-F. Low angiotensin levels are related to the severity and Liver dysfunction of congestive heart failure: implication for renin measurements / J-F. Arnal, P. Cudek, P-F. Plonin // Am. J. Carodiol. – 1991. – Vol. 90. – P. 17-22.
12. Feldman, A.M. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A.M. Feldman, A. Combes, D. Wagner // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, №3. – P. 537-544.
13. Genth-Zotz, S. Immunactivation in chronic heart failure. Inflammatory mediators / S. Genth-Zotz, S. von Haehling, S. Blankenberg // Z. Kardiol. – 2004. – Vol. 93, № 4. – P. 24-30.
14. Hasper, D. Systemic inflammation in patient with heart failure / D. Hasper, F.X. Kleber, M. Hummel // Eur. Heart. J. – 1998. – Vol.19, №5. – P. 761-765.
15. Hendrican, M.C. Factor relating to 6 minute walk performance in heart failure patients / M.C. Hendrican, R.C. McKelvie, N. McCarthey // New York: Kluwer Academic Publisher. – 1995. – P. 315-325.
16. Kapadia, S. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and pronein exphression in adult feline myocardium / S. Kapadia, H. Oral, J. Lee // Circ. Res. – 1997. – Vol. 81. – P. 187-195.
17. Niebauer, J. Endoxin and immune activation: a prospective cohort study / J. Niebauer, H-D. Volk, M. Kemp // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1838-1842.
18. Sharma, R. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease / R. Sharma, A.P. Bolger, W. Li // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92, №2. – P. 188-193.
19. Vandemeydey, M. Proinflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilatation in the forearm / M. Vandemeydey, E. Kersschot, W.J. Paulus // Eur. Heart J. – 1998. – Vol.7. – P. 47-52.

## ЦИТОКИНОВАЯ СИСТЕМА И ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

С.Н. МАММАЕВ, С.С. ЗАГЛИЕВА, С.Г. ЗАГЛИЕВ

Изучено содержание цитокинов – фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферона-γ (ИНФ-γ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и иммуноглобулинов класса G (IgG) и M (IgM) цитомегаловируса (ЦМВ), хламидия пневмония (ХП), вируса простого герпеса (ВПГ) у 90 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Контролем служили 25 практически здоровых лиц. Установлено достоверное повышение уровня ФНО-α ИНФ-γ, IgG, IgM ЦМВ и IgM ВПГ у больных ХСН с нарастанием по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН. Выявлены достоверные корреляционные связи между содержанием ФНО-α, ИНФ-γ, IgM ЦМВ с ЭхоКГ признаками, отражающими систолическую дисфункцию левого желудочка. Полученные результаты свидетельствуют об активации провоспалительных цитокинов у больных ХСН ишемической этиологии вследствие влияния ЦМВ и ВПГ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, цитокины, инфекционные факторы

## CYTOKINE SYSTEM AND INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART FAILURE

MAMMAYEV S.N., ZAGLIYEVA S.S., ZAGLIYEV S.G.

Concentration of cytokines – tumor necrosis factor-α (TNO-α), interferon-y (IF-γ), interleukine-4 (IL-4), immunoglobulin G (IgG) and M (IgM) of cytomegalovirus (CMV), Chlamydia pneumonia (CP), and Herpes simplex virus (HSV) was detected in 90 ischemic heart disease (IHD) patients with chronic heart failure (CHF). 25 controls were examined. Reliable increase of TNO-α, IF-γ, IgG, and IgM, CMV and IgM HSV plasma concentrations and correlations with left ventricular systolic function were revealed in patients with CHF according to its functional class. The authors concluded that CMV and HSV infection influences proinflammatory cytokines activation in patients with chronic ischemic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure, cytokines, infection

© Н.М. Бурдули, Л.Г. Ранюк, 2008
УДК: 615.849.19: 616.366-002

# НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

**Н.М. Бурдули, Л.Г. Ранюк**
**Северо-Осетинская государственная медицинская академия**

**Изучение лейкоцитов имеет особое значение в связи с важной ролью этих клеток в осуществлении защитных реакций организма [1,2,3,4,5,7]. Микроскопическое исследование мазков крови с подсчетом численности клеток позволило выяснить морфологические изменения лейкоцитов при разнообразных заболеваниях и стало обязательной частью клинического исследования. Однако картины, возникающие при окрашивании лейкоцитов, не расшифровывают химического состава и функциональных особенностей клеток. В литературе мало внимания уделяется изучению роли и значения внутрилейкоцитарных веществ при обострении хронического бескаменного холецистита. Вместе с тем обращает внимание накопленный экспериментальный материал, свидетельствующий об изменении под действием низкоэнергетического лазерного излучения функциональной активности лейкоцитов [6,8]. В связи с этим целью нашего исследования было изучение действия лазерного излучения на функционально-метаболическую активность нейтрофилов у больных с обострением хронического бескаменного холецистита.**

**Материал и методы.** Обследовано 110 больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ). Диагностика базировалась на традиционной схеме и классификации, предложенной В.А. Галкиным (1986). При этом критериями диагноза ХБХ являлось наличие жалоб на тяжесть, боли, локализованные в области желчного пузыря, с возможной характерной иррадиацией, диспепсических явлений, свойственных данной патологии, данных дуоденального зондирования с последующим изучением физических свойств, микроскопического и бактериологического исследования желчи (выявление признаков воспалительного процесса) и эхографических признаков хронического холецистита (утолщение и уплотнение стенки пузыря, объем и гомогенность его содержимого, а также эхоплотность окружающих тканей). Больные с наличием тяжелой сопутствующей патологии из исследования исключались.

Все больные были разделены на две группы: основную (75 человек) и контрольную (35 человек). Больные основной группы были поделены на 2 подгруппы наблюдения. В основу подразделения было положено применение различных методик низкоинтенсивной лазерной терапии. В I подгруппу вошли 37 больных (33,6%), которые получали внутривенное лазерное облучение крови. Во II группу (38 человек – 34,6%) – боль-

*Таблица 1*

**Динамика внутриклеточных компонентов микробицидной системы нейтрофилов**

| Изучаемые показатели | Сроки обследования | Группы | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | здоровые | контрольная (n=35) | основная (n=75) | |
| | | | | I подгр. (n=37) | II подгр. (n=38) |
| Миелопероксидаза, усл. ед. | до лечения | 192±1,1 | 122±2,2* | 119±2,2* | 128±1,8* |
| | после лечения | | 146±2,3** | 182±1,8** | 184±2,1** |
| Катионный белок, усл. ед. | до лечения | 118±1,2 | 66±1,8* | 62±2,2* | 68±2,3* |
| | после лечения | | 71±2,6 | 103±1,9** | 105±2,2** |
| Кислая фосфатаза, усл. ед. | до лечения | 65±1,2 | 93±2,1* | 96±2,1* | 97±2,1* |
| | после лечения | | 89±1,9 | 69±2,3** | 72±1,8** |

**p<0,05 – при сравнении с показателями здоровых;*
*** p<0,05 – при сравнении показателей до и после лечения.*

*Таблица 2*

**Динамика показателей фагоцитарной активности лейкоцитов у больных ХБХ в фазе обострения до и после лечения**

| Изучаемые показатели | Сроки исследования | Группы | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Контрольная (n=35) | Основная (n=75) | |
| | | | I подгр. (n=37) | II подгр. (n=38) |
| Фагоцитарный индекс (в норме 5-9) | до лечения | 4,4±0,6 | 4,2±0,5 | 4,7±0,7 |
| | после лечения | 4,9±0,8 | 6,6±0,9* | 7,5±1,2* |
| Индекс завершенности фагоцитоза (в норме > 1) | до лечения | 0,86±0,02 | 0,89±0,04 | 0,87±0,03 |
| | после лечения | 1,21±0,02 | 2,4±0,1* | 2,2±0,09* |

**p<0,05 – при сравнении показателей до и после лечения.*

ные, которым проводили лазерную рефлексотерапию. Пациентам основной группы лазерная терапия проводилась в комплексе с традиционным медикаментозным лечением. Среди больных основной группы было 17 мужчин (23%), 58 женщин (77%). Средний возраст обследованных в этой группе пациентов находился в пределах 45±10,8 лет с колебаниями от 20 до 67 лет.

Больные контрольной группы получали только традиционную медикаментозную терапию, которая включала в зависимости от типа дискинезии желчного пузыря спазмолитики, анальгетики, желчегонные препараты, а при наличии микрофлоры в посеве желчи – антибиотики широкого спектра действия. Среди обследованных пациентов контрольной группы было 7 мужчин (20%) и 28 женщин (80%) в возрасте 20-68 лет (в среднем – 45,5±13,4 года).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести клинического течения заболевания.

Для цитохимического исследования катионного белка в лейкоцитах использовали методику М.Г. Шубича (1974) в прописи Б.С. Нагоева (1983), содержания кислой фосфатазы - метод азосочетания М. Берстона (1965) в модификации Ю.Ф. Руденса, и М. Буйкиса (1969); исследование миелопероксидазы проводили по методу Sato (1925). Фагоцитарную активность лейкоцитов изучали с определением фагоцитарного индекса (показателя поглотительной способности лейкоцитов), индекса завершенности фагоцитоза (как показателя переваривающей способности лейкоцитов). Фагоцитарный индекс, индекс завершенности фагоцитоза определяли в тесте культивирования нейтрофилов с однодневной культурой стафилококка, штамма 209. Все исследования проводили до и после курса лечения.

Курс внутривенной лазерной терапии проводили длиной волны 0,63 мкм, мощностью излучения на торце внутривенного световода 1,5-2,0 мВ на протяжении 7 дней (по одной процедуре в день длительностью 20 минут).

Лазерорефлексотерапию осуществляли с помощью аппарата «Мустанг» ежедневно, контактно на протяжении 10 дней длиной волны 1,3 мкм, мощностью излучения 1 мВт при модуляции частотой 2,4 Гц с использованием насадки А-3 на следующие акупунктурные точки: G14, E36, E25 (симметрично), чередуя через день с MC6 и RP6 (симметрично), а на точки V19, F14 (симметрично), VC12, VB24 – каждый день, экспозиция на одну точку 15 секунд.

Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовали t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Анализ проведенных цитохимических исследований показал, что у больных ХБХ в фазе обострения до лечения два важных компонента микробицидной системы лейкоцитов (миелопероксидаза, катионный белок) находились в подавленном состоянии, а уровень активности кислой фосфатазы был достоверно повышен как в контрольной, так и в основной группе (табл. 1).

После проведенного лечения отмечались однонаправленные сдвиги в активности внутрилейкоцитарных компонентов у больных контрольной и основных групп. Однако необходимо отметить важные различия в динамике данных показателей в зависимости от вида проводимой терапии. Как видно из таблицы 1, у больных контрольной группы на фоне традиционной медикаментозной терапии достоверно увеличился только уровень миелопероксидазы с 122±2,2 ед. до 146±2,3 ед. (p<0,05). Катионный белок претерпел небольшое увеличение активности, а уровень кислой фосфатазы в ходе лечения недостоверно уменьшился.

У больных основной группы произошли достоверные изменения активности всех исследованных цитохимических показателей. У пациентов, получающих ВЛОК (I подгруппа наблюдения), в ходе лечения прирост активности миелопероксидазы и катионного белка был самым значительным – активность миелопероксидазы увеличилась с 119±2,2 до лечения до 182±1,8 после лечения (p<0,05), уровень катионного белка вырос соответственно с 62±2,2 до 103±1,9 (p<0,05). В группе больных, получающих лазеропунктуру (II подгруппа основной группы), повышение активности интралейкоцитарных компонентов также носило достоверный характер, но было менее выражено, чем в I подгруппе. Так, уровень миелопероксидазы возрос с 128±1,8 до 184±2,1 (p<0,05), уровень катионного белка соответственно с 68±2,3 до 105±2,2 (p<0,05).

Активность кислой фосфатазы, напротив, на фоне терапии уменьшалась, и эти изменения также различались в зависимости от проводимого лечения. Так, у больных контрольной группы уровень активности кислой фосфатазы уменьшился с 93±2,1 до лечения до 89±1,9 после лечения (p>0,05). У больных, получающих в составе комплексного лечения ВЛОК (I подгруппа основной группы), уменьшение активности было достоверным и самым значительным – с 96±2,1 до 69±2,3 (p<0,05), а в группе больных, получающих лазеропунктуру (II подгруппа основной группы), также наблюдалось достоверное снижение активности кислой фосфатазы – соответственно 97±2,1 и 72±1,8 (p<0,05).

Фагоцитарная активность лейкоцитов крови в процессе лечения представлена в таблице 2. У больных с хроническим бескаменным холециститом в фазе обострения во всех группах до лечения отмечено снижение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов. При лечении в основной и контрольной группах больных выявлена различная динамика показателей фагоцитоза. У больных контрольной группы после лечения установлена тенденция к увеличению изучаемых показателей функциональной активности нейтрофилов: фагоцитарный индекс – 4,4±0,6 и 4,9±0,8 (p>0,05) до и после лечения соответственно, индекс завершенности фагоцитоза – 0,86±0,02 и 1,21±0,02 (p>0,05).

В противоположность этому в I и II подгруппах основной группы при использовании лазерной терапии показатели функциональной активности нейтрофилов в ходе лечения увеличивались достоверно. Так, фагоцитарный индекс до и после лечения составил в I подгруппе 4,2±0,5 и 6,6±0,9, во II подгруппе 4,7±0,7 и 7,5±1,2 соответственно (p< 0,05). Индекс завершенности фагоцитоза также увеличился: в I подгруппе с 0,89±0,4 до 2,4±0,1 (p<0,05), во II подгруппе 0,87±0,03 и 2,2±0,09 соответственно (p<0,05).

Корреляционный анализ между фагоцитарной функцией лейкоцитов и их цитохимическим составом показал, что интенсивность поглотительной способности лейкоцитов (фагоцитарный индекс) прямо коррелирует с активностью миелопероксидазы и содержанием катионного белка (r=0,4 и 0,5 соответственно), а переваривающая функция лейкоцитов (индекс завершенности фагоцитоза) находится в прямой взаимосвязи с содержанием всех изучаемых цитохимических показателей (r=0,5 для катионного белка, r=0,4 для кислой фосфатазы и r=0,6 для миелопероксидазы).

**Заключение.** Проведенное исследование позволяет сделать вывод о возможности использования лазерного излучения у больных с обострением хронического бескаменного холецистита не только с целью иммуностимуляции, но и как средство, корригирующее дефекты, возможно, являющиеся причиной функциональной несостоятельности лейкоцитов.

## Литература


1. Алиев, В.А. Корреляционная связь ферментов лейкоцитов в норме и при действии токсических факторов / В.А. Алиев // Лабораторное дело. – 1984. - №8. - С. 465-468.
2. Гробова, О.М. Функциональная активность нейтрофилов бронхоальвеолярного пространства при хроническом бронхите и бронхоэктатической болезни / О.М. Гробова, Т.Н. Копьева, И.И. Дыханов, М.А. Русаков // Лабораторное дело. – 1991. - №4. – С. 31-35.
3. Калыгина, Т.А. Фагоцитарная активность лейкоцитов и тест восстановления нитросинего тетразолия у больных хроническим колитом и холециститом / Т.А. Калыгина, Н.Д. Болотова // Сб. научн. тр. Рязанский медицинский институт, 1989. – С. 59-62.
4. Матвеев, В.А. Показатели неспецифической реактивности организма у больных хроническим колитом и холециститом / В.А. Матвеев, Т.А. Калыгина, Л.Н. Лукьянова // Сб. научн. тр., Рязанский медицинский институт, 1989. – С. 56-58.
5. Нагоев, Б.С. Состояние внутриклеточных компонентов микробицидной системы нейтрофилов больных холециститом / Б.С. Нагоев, Л.Б. Канцалиев, Т.Н. Межгихов // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - №4. - С. 6.
6. Нестерова, И.В. Модуляция функций нейтрофильных гранулоцитов низкоинтенсивным лазерным облучением / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, В.А. Тараканов, А.А. Стрюковский // Иммунология. – 1994. - №2. - С. 39-41.
7. Homman-Miller, J.W.T. Production of hydrogen peroxide by phagocytizing human granulocytes / J.W.T. Homman-Miller, R.S. Weening, D. Ross // J. Clin. Med. – 1975. – Vol. 85, № 5. - P. 198-207.
8. Smith, K.S. The photobiological basis of low-level laser radiation therapy / K.S. Smith // Laser Therapy. - 1991.- Vol. 3.- P. 19-25.


## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

**Н.М. БУРДУЛИ, Л.Г. РАНЮК**

Изучено влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые показатели функционально-метаболической активности лейкоцитов: активность кислой фосфатазы, миелопероксидазы, содержание катионного белка, фагоцитарную активность лейкоцитов.

Показано, что изменение функционально-метаболической активности лейкоцитов характеризуется угнетением основных компонентов микробицидной системы и снижением фагоцитарной активности клеток. При включении в комплексное лечение лазерного излучения происходит более значимая нормализация функциональной активности лейкоцитов.

Применение лазерной терапии оказалось патогенетически оправдано, так как способствовало восстановлению функциональной активности лейкоцитов, оказывая тем самым иммуностимулирующее действие.

**Ключевые слова:** хронический бескаменный холецистит, функционально-метаболическая активность лейкоцитов, низкоинтенсивное лазерное излучение

## SOME ASPECTS OF LEUKOCYTES FUNCTIONAL-METABOLIC ACTIVITY UNDER LASER RADIATION IN PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS

**BURDULI N.M., RANYUK L.G.**

Low-intensive laser radiation influence on some parameters of functional -metabolic activity of leukocytes is investigated: acid phosphase and myeloperoxidase activity, the kation albumin contents, phagocyte activity of leukocytes.

It is shown, that change of functional-metabolic activity of leukocytes is characterized by oppression of the basic components of microbicidous systems and phagocytes cells activity reduction. At inclusion in complex treatment of laser radiation, more significant normalization of functional activity of leukocytes takes place.

Application of laser therapy is justified pathogenetically, as it promoted leukocytes functional activity restoration, thus rendering immunostimulating action.

**Key words:** chronic noncalculous cholecystitis, leukocytes functional-metabolic activity, low-intensive laser radiation

© И.А. Викторова, С.И. Викторов, 2008
УДК 616.13-007.64-001.48+611.132+575.22

# РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МУЖЧИНЫ С МАРФАНОПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ

**И.А. Викторова[1], С.И. Викторов[2]**
**[1]Омская государственная медицинская академия**
**[2]Городская больница №3, Омск**

**Диагностика различных вариантов дифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) трудна в связи с полиморфностью клинических проявлений соединительнотканных нарушений в различных органах и системах, а также плохой информированностью о них врачей. Традиционное представление о ДСТ как преимущественно костно-мышечных нарушениях (патология скелета, суставов, кожи) и нетяжелом течении процесса разрушается частыми сообщениями о летальных исходах в связи с сердечно-сосудистыми катастрофами.**

Данное наблюдение демонстрирует трудности прижизненной диагностики фатальных осложнений висцеральной соединительнотканной дисплазии у мужчины с легкими внешними проявлениями ДСТ, «укладывающимися» в марфаноподобный фенотип.

Больной И., 56 лет, инвалид II группы. Поступил по скорой помощи в противотуберкулезный диспансер 13 июля с предположительным диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, легочное кровотечение. На основании данных рентгенографии легких туберкулез был исключен. Однако больной скончался в приемном отделении от массивного кровотечения из крупного бронха.

Окончательный клинический диагноз: легочное кровотечение неустановленной этиологии. Сопутствующие заболевания: врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки (по амбулаторной карте). Недостаточность трикуспидального клапана 3 ст. ХОБЛ. Эмфизема легких. ДН-II. Цирроз печени.

Из анамнеза известно, что больной с молодых лет страдал хроническим бронхитом. При оформлении на инвалидность в 52 года проведена ЭхоКГ и впервые выявлен большой дефект межпредсердной перегородки диаметром 2 см со сбросом крови справа-налево и слева-направо, признаки легочной гипертензии, расширение легочного ствола и корня аорты, недостаточность трикуспидального клапана, дилатация правого желудочка и правого предсердия.

В апреле пациент обратился к участковому терапевту с жалобами на интенсивную боль за грудиной без связи с физической нагрузкой и постоянный непродуктивный кашель. При обзорной рентгенографии грудной клетки обнаружено округлое образование в средостении 7х8 см. Консультирован онкологом с подозрением на опухоль средостения. Был установлен диагноз кисты средостения.

В первых числах июля кашель стал сопровождаться кровохарканьем, по поводу чего был направлен в плановом порядке к фтизиатру, однако в противотуберкулезный диспансер обратился только 13 июля экстренно с легочным кровотечением.

При проведении патологоанатомического исследования были выявлены внешние признаки дисплазии соединительной ткани: астеническая грудная клетка (реберный угол 65 градусов), долихостеномелия (рост 181 см, размах рук 187 см), плосковороночная деформация грудной клетки, отсутствие физиологических изгибов позвоночника – грудного кифоза и поясничного лордоза, двусторонние паховые грыжи, варикозная болезнь вен нижних конечностей. При внутреннем исследовании трупа обнаружена мешковидная аневризма дуги аорты 7х8 см, толщина стенки местами достигала 1 мм, полость частично тромбирована (рис. 1а). Стенка аневризмы была спаяна с левым главным бронхом и прорвалась в него и левую плевральную полость, где содержалось до 500 мл крови. Просветы бронхов заполнены кровью. Легочная ткань нижней доли левого легкого мясиста, маловоздушна (при микроскопии в препаратах из этого участка обнаружены признаки простой гипоплазии легкого). В верхних долях выявлена субплевральная эмфизема с образованием булл по задней поверхности обеих легких. Обращали внимание повсеместные расширения просветов бронхов с формированием мешотчатых бронхоэктазов и признаки хронического воспалительного процесса. При макроскопическом исследовании сердца и сосудов выявлено: «капельное сердце», расширение корня аорты (4,7 см) и легочного ствола (4,5 см), расширение фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов, миксоматоз их створок, избыточная трабекулярность правого предсердия и желудочка (сеть Киари) с двумя массивными поперечными фиброзно-мышечными трабекулами, расщепленные сосочковые мышцы желудочков с избыточным количеством хордальных нитей (более 20 к одной створке), их удлинением, утолщением, очаговым фиброзом, мелкие фенестрации в проекции овального окна межпредсердной перегородки. Миогенная дилатация полостей сердца.

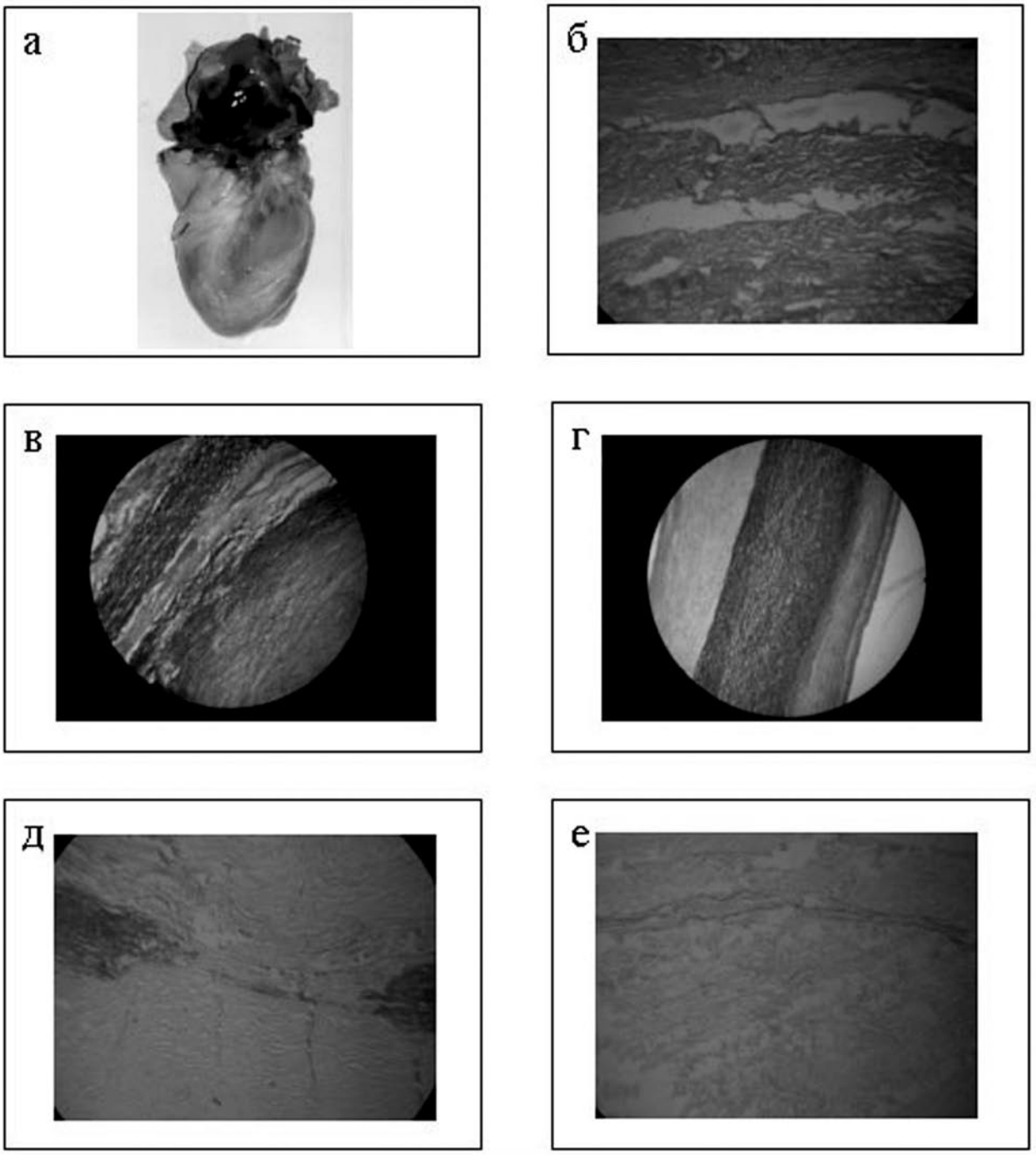


**Рис. 1. Клинический случай. Больной И. а) макропрепарат: разорванная аневризма дуги аорты; б) кистозные полости в медии аорты, ув. 200, окраска гематоксилином и эозином; в) кистозное разволокнение эластических волокон медии аорты, ув. 200, окраска резорцин-фуксином по Вейгерту; г) неизменённый эластический каркас аорты брюшного отдела ув. 400, окраска резорцин-фуксином по Вейгерту; д) прерывистый ход эластической мембраны аорты, ув. 400, окраска резорцин-фуксином по Вейгерту; е) резкое истончение эластической мембраны аорты, ув. 400, окраска резорцин-фуксином по Вейгерту.**

Патологоанатомический диагноз.

Основная патология: Кистовидный некроз медии аорты (болезнь Эрдхейма) с мешковидной аневризмой дуги при марфаноподобном варианте дисплазии соединительной ткани. Диспластическое сердце: расширение корней аорты и легочного ствола, расширение фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов, миксоматоз их створок, избыточная трабекулярность правого предсердия и желудочка с массивными поперечными фиброзно-мышечными трабекулами, множественные аномальные хорды, расщепленные сосочковые мышцы желудочков с избыточным количеством хордальных нитей, мелкие фенестрации в проекции овального окна. Миогенная дилатация полостей сердца. Варикозная болезнь вен ног. Диспластическое легкое: очаговая простая гипоплазия нижней доли левого легкого, мешотчатые бронхоэктазы, буллезная эмфизема. Костно-мышечные проявле-

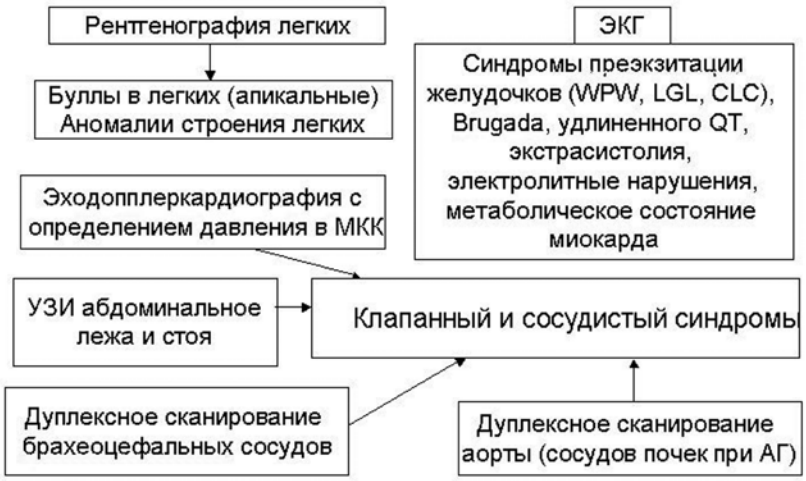


**Рис.2. Первичное обследование лиц с внешними признаками дисплазии соединительной ткани.**

ния: долихостеномелия, «прямая спина» (отсутствие физиологических изгибов позвоночника), плосковороночная деформация грудной клетки, двусторонние паховые грыжи.

Осложнения: Прорыв аневризмы аорты в левый главный бронх и плевральную полость. Аспирация крови в бронхи. Асфиксия.

Посмертно дифференциальный диагноз проводился между сифилитическим мезаортитом, неспецифическим мезаортитом при болезни Такаясу, атеросклеротическим поражением аорты. В амбулаторной карте пациента обнаружено три отрицательных результата микрореакции преципитации с кардиолипином. На секции проявления атеросклероза в сосудах эластического и мышечно-эластического типов отсутствовали как и гистомаркеры неспецифического мезаортита.

Данное наблюдение демонстрирует необходимость системного обследования пациентов, имеющих внешние малозаметные проявления ДСТ. В частности, умерший больной не имел выраженных скелетных деформаций. При не очень высоком росте и нормальной массе тела не был худощавым. Однако при этом имел астеническую плосковороночную грудную клетку (равномерно вдавленную в переднезаднем направлении) и признаки долихостеномелии (размах рук 187см при росте 181 см), которые были выявлены при целенаправленном исследовании лишь на секционном столе. Указанные проявления не позволяли выставить синдром Марфана в соответствии с Гентскими критериями [9] так как в отсутствие семейного анамнеза необходимо по крайней мере 2 больших критерия в разных системах органов и вовлечение третьей системы. Если бы удалось выявить мутацию в гене белка фибриллина-1, то для установления синдрома Марфана клинически достаточно было бы одного большого критерия и вовлечение второй системы органов.

Учитывая долихостеномелию, астеническую плосковороночную грудную клетку и синдром прямой спины (отсутствие физиологических изгибов позвоночника), можно думать о марфаноподобном фенотипе. Слабое развитие мышц тела, грыжи и варикозная болезнь вен ног подтверждали системный (возможно генетический) соединительно-тканный дефект.

Разновидности марфаноподобных синдромов описаны Мак-Кьюсиком в расписании наследственных болезней человека [5, 6]. Ниже представлены дифференцированные синдромы с марфаноподобным фенотипом и идентификационным номером в OMIM.

Синдромы с марфаноподобным фенотипом [9]

- врождённая контрактурная арахнодактилия (OMIM: 121050);
- семейная грудная аневризма аорты (OMIM: 132900); ранее – Эрдхеймовский некроз средней оболочки аорты;
- семейное расслоение аорты (OMIM: 132900);

семейная эктопия хрусталика (OMIM: 129600);

- семейный марфаноидный габитус (OMIM: 154705)

MASS фенотип: миопия, пролапс митрального клапана, умеренное расширение аорты (не более чем 2 стандартных отклонения), патология кожи (стрии) и скелета – «малые критерии» синдрома Марфана;

- семейный синдром пролапса митрального клапана;
- синдром Стиклера – наследственная артроофтальмопатия (OMIM:108300).

Диагностическим признаком в расписании болезней Мак-Кьюсика для разрыва аневризмы аорты является ее семейный характер. Нельзя категорически утверждать, что рассматриваемый случай является спорадическим, поскольку доступная нам информация была ограничена амбулаторной картой. В связи с вышеизложенным было высказано предположение о семейной грудной аневризме аорты (Эрдхеймовский некроз средней оболочки).

Важный аспект данного исследования касался вопроса возможного изменения прогноза при своевременной диагностике мешковидной аневризмы аорты. Учитывая, что при марфаноподобных фенотипах наиболее часто поражаются сердце, сосуды и легкие, необходимо более детальное обследование именно этих органов. Всестороннее рассмотрение этого вопроса привело к созданию схемы первичного обследования лиц с внешними признаками дисплазии соединительной ткани (рис. 2).

Известны следующие фатальные осложнения при синдроме Марфана и марфаноподобных фенотипах:

1) разрыв аневризмы аорты (грудной или брюшной отделы) [3];
2) расслоение аорты;
3) отрыв аорты;
4) тромбоэмболия легочной артерии;
5) инфекционный эндокардит [7];
6) отрывы хорд [4];
7) разрывы клапанов;
8) фатальные нарушения ритма сердца;
9) ишемический инсульт [15];
10) острая сердечная недостаточность;
11) спонтанный пневмоторакс [1, 11].

После первичного обследования пациента с марфаноподобным фенотипом по поводу боли в грудной клетке и кровохарканья было выявлено объемное образование в средостении. В данной ситуации достаточным методом верификации была бы рентгеноскопия, при которой возможно установить пульсацию стенок образования в ритме сердца и его анатомическую связь с аортой. Это позволило бы диагностировать аневризму дуги аорты и, возможно, провести аортопластику.

**Литература**

1. Cystic lung in Marfan's syndrome / R.K. Sharma, B. Talukdar, R. Kaboor // Thorax. – 1989. – Vol. 44. – №. 11. – P. 978-979.
2. Grahame, R. Heritable disorders of connective tissue / R. Grahame // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2000. – Vol. 14. – P. 345-361.
3. Marfan cardiovascular disease without the Marfan syndrome: fusiform ascending aortic aneurysm with aortic and mitral valve regurgitation / B.F. Waller, R.L. Reis, McIntosh [et al.] // Chest. – 1980. – Vol. 77. – P. 533-540.
4. Marfan's syndrome with annuloaortic ectasia and ruptured mitral chorda – a case report of combined composite valve graft replacement of the aortic root and mitral valve replacement / S. Ohtsubo, J. Sakurae, H. Suda [et al.] // Nippon–Kyobu–Geka–Gakkai–Zasshi. – 1991. – Vol. 39, №. 11. – P. 2096-2101.
5. McKusick, V.A. Heritable disorders of connective tissue / V.A. McKusick. – St.Louis: C V Mosby Company. – 1972. – P. 61-223.
6. Mendelian inheritance in man / ed. V. A. McKustk. – The Johns Hopkins Univ. Press. Baltimore, London. – 1992. – 345 p.
7. Mitral valve prolapse and infective endocarditis / S.W. McMahon, J.K. Roberts, R. Kramer-Fox [et al.] // Am. Heart J. – 1987. – Vol. 113, №. 5. – P. 1216-1220.
8. Neonatal Marfan syndrome with congenital arachnodactyly, flexion contractures, and severe cardiac valve insufficiency / J.M. Buntinx, P.J. Willens, S.E. Spitaels [et al.] // J. Med. Genet. – 1991. – Vol. 28, № 4. – P. 267-273.
9. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome / A. Paepe, R.B. Devereux, H.C. Dietz [et al.] // Am. J. Med. Genetics. – 1996. – №. 62. – P. 417-426.
10. Savunen, T. Cardiovascular abnormalities in the relatives of patients operated upon for annulo-aortic ectasia. A clinical and echocardiographic study of 40 families / T. Savunen // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1987. – Vol. 1, № 1. – P. 3-9.
11. Tanoue, L.T. Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan syndrome, ankylosis spondylitis, Sjogren's syndrome, and relapsing polychondritis / L.T. Tanoue // J. Thorac. Imaging. – 1992. – Vol. 7, № 2. – P. 62-77.
12. The Marfan syndrome – analysis of growth and cardiovascular manifestation / U. Vetter, R. Maverhofer, D. Lang [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 1990. – Vol. 149, № 7. – P. 452-456.
13. Thomas, I.T. The cardiovascular manifestations of genetic disorders of collagen metabolism / I.T. Thomas, J.L. Frias // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1987. – Vol. 17, № 6. – P. 117-122.
14. Wardan, K. Significance of cardiac arrhythmia in mitral valve prolapse syndrome / K. Wardan // Internist (Berlin). – 1987. – Vol. 28, № 3. – P. 175-181.
15. Wolf, Ph.A. Cerebral ischemia with mitral valve prolapse / Ph.A. Wolf, C.A. Sila // Am. Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 1292-1296.


## РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МУЖЧИНЫ С МАРФАНОПОДОБНЫМ ФЕНОТИПОМ

**И.А. ВИКТОРОВА, С.И. ВИКТОРОВ**

Клинико-анатомическое наблюдение демонстрирует трудности прижизненной диагностики фатальных сердечно-сосудистых осложнений соединительнотканной дисплазии у мужчины с марфаноподобным фенотипом. Авторы предлагают алгоритм первичного обследования пациентов с внешними признаками дисплазии соединительной ткани для своевременной диагностики и профилактики ранней и внезапной смерти.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, марфаноподобный фенотип, разрыв аневризмы аорты

## RETROSPECTIVE CLINICAL-ANATOMICAL RESEARCH OF THE SUDDEN DEATH CASE OF A MAN WITH THE MARFAN-LIKE PHENOTYPE

**VIKTOROVA I.A., VIKTOROV S.I.**

Clinical-anatomical supervision shows difficulties of lifetime diagnostics of fatal cardiovascular complications of connective tissue dysplasia in a man with the Marfan-like phenotype. Authors offer algorithm of primary inspection of patients with external signs of connective tissue dysplasia for duly diagnostics and early and sudden death prophylactics.

**Key words:** connective tissue dysplasia, Marfan-like phenotype, rupture of aorta aneurysm

© П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева, 2008
УДК 616.24(083.13)

# ЗАВИСИМОСТЬ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЭКСПИРАТОРНЫМ СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ И ГЛАВНЫХ БРОНХОВ ОТ КОЛИЧЕСТВА ВНЕШНИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**П.С. Филипенко, Т.Б. Кучмаева**
**Ставропольская государственная медицинская академия**

**Термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) объединяет группу генетически гетерогенных и клинически полиморфных патологических состояний, обусловленных нарушением формирования соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах [3, 5].**

Среди висцеральных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) относительно неплохо изучены лишь изменения сердечно-сосудистой системы. На тесную патогенетическую связь с мезенхимальной дисплазией может претендовать экспираторный стеноз (ЭС) трахеи и главных бронхов. ЭС часто сочетается с пролапсом митрального клапана, дополнительными хордами и другими аномалиями сердца [4, 5].

В функциональном смысле ЭС трахеи проявляется значительным изменением просвета трахеи и (или) главных бронхов во время форсированного выдоха за счет экспираторного пролапса их атонированной мембранозной части. Первичным заболевание рассматривается в случаях врожденного недоразвития фиброзно-мышечных элементов стенки трахеи и главных бронхов. Врождённая аплазия хрящей в крупных дыхательных путях не обеспечивает достаточной опоры дряблой мембранозной части, в результате чего стенки бронхов приобретают необычную мягкость и спадаются во время форсированного выдоха [1, 2, 10].

Начало заболевания больные обычно связывают с простудным фактором. В анамнезе всегда отмечаются повторные респираторные заболевания, пневмонии, трахеобронхит с обструктивным синдромом. Со временем эти заболевания учащаются, а продолжительность обострений увеличивается [1, 7, 9].

Больных с ЭС трахеи и бронхов беспокоит одышка и приступы удушья, чувство инородного тела за грудиной, кашель [1, 7, 9, 10]. Одышка носит экспираторный характер. Приступы удушья вначале возникают лишь при физической нагрузке, а затем и в спокойном состоянии. «Классическая» бронхолитическая терапия при этих приступах удушья не дает эффекта или приносит лишь незначительное и кратковременное облегчение [7].

Пароксизмы приступообразного, «лающего», «дребезжащего» или «трубного», иногда битонального, длительного, сухого кашля резистентны к терапии. Кашель провоцируется изменением позы (резкие наклоны или повороты головы), положением на животе, форсированием дыхания как на выдохе, так и на вдохе, смехом, поднатуживанием, вдыханием холодного воздуха, газов-ирритантов, глотанием пищи, холодной жидкости или большого пищевого комка. На высоте кашлевого пароксизма у 78% больных ЭС трахеи и бронхов отмечается головокружение, удушье с затруднением в большей степени вдоха, чем выдоха, недержание мочи (чаще у женщин) [10]. При наличии трахеобронхита или бронхоэктазов больные выделяют значительное количество мокроты, иногда с примесью крови. Характерно плохое отхождение мокроты из-за экспираторного перекрытия просвета трахеи и бронхов пролабирующей мембранозной частью [1, 7, 9].

В начале заболевания у больных с первичной формой ЭС трахеи и бронхов физикальные признаки довольно скудны. В некоторых случаях выслушиваются сухие хрипы или ослабленное везикулярное дыхание, а во время кашля в межлопаточной области выявляется «захлопывающий» звук над трахеей, который, вероятно, обусловлен кратковременным и резким соприкосновением расслабленной мембранозной части трахеи с хрящевой стенкой [1].

С течением времени у больных с ЭС трахеи и главных бронхов внутригрудное давление постепенно повышается из-за механического препятствия выдоху. В итоге возникает порочный круг: ЭС трахеи и бронхов вызывает повышение внутригрудного давления, а повышенное внутригрудное давление приводит к дальнейшему прогрессированию ЭС [1, 7, 10].

Поскольку дефект соединительной ткани является генерализованным, то у пациентов с ЭС трахеи одновременно определяются фенотипические признаки «слабости» соединительной ткани со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата, глаз, сердца и т.д.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилось выявление зависимости между количеством

внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ и степенью выраженности вентиляционных нарушений при ЭС; обоснование необходимости поиска у больных с частым, резистентным к терапии кашлем внешних фенотипических маркеров синдрома НДСТ для ранней диагностики ЭС трахеи и главных бронхов наряду с клиническими признаками заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 218 больных с диагнозом бронхиальная астма (БА) и хронический обструктивный бронхит (ХОБ). Все больные были разделены на две сопоставимые по возрасту и полу группы. В первую группу (контрольная группа) включены 100 больных в возрасте от 16 до 40 лет, не имевших внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ. Вторую группу (основная) составили 118 больных в возрасте от 15 до 46 лет, имевших 5 и более внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ.

Приступы упорного кашля и затрудненного дыхания врачами расценивались как проявления бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких. Во всех случаях при направлении больных в стационар не было речи об ЭС трахеи и главных бронхов.

Всем больным под местным обезболиванием была проведена фибробронхоскопия, во время которой выполнялась проба с форсированным выдохом и вдохом, осуществлялся кашлевой тест для повышения точности диагностики ЭС трахеи и главных бронхов.

Исследование функции внешнего дыхания с регистрацией петли поток – объем (спирография) было выполнено на компьютерной системе «ЭТОН» (Россия). Результаты исследования расшифровывали, руководствуясь специальными методическими и инструктивными материалами [6, 8].

Вентиляционную функцию легких, тип и выраженность ее нарушений, оценивали по спирографическим показателям, вычисляя процентное отношение к должным величинам.

Степень дыхательной недостаточности (ДН) считали соответствующей степени тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и определяли по классификации ХОБЛ, принятой в 1999 г. Европейским респираторным обществом. За показатель бронхиальной проходимости принимали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), который наиболее стабильно и объективно отражает выраженность бронхиальной обструкции.

Результаты исследований были подвергнуты математической обработке с использованием программы MICROSOFT EXCEL, XP, 2000.

**Результаты и обсуждение.** При проведении фибробронхоскопии 100 больным первой группы патологическая подвижность мембранозной части трахеи и главных бронхов была выявлена у 11 человек (11%). Из 118 больных второй группы, имевших 5 и более фенотипических признаков синдрома НДСТ, ЭС трахеи был у 100 человек (84,7%). Среди этих больных мужчин в возрасте от 15 до 45 лет было 62 человека, женщин в возрасте от 22 до 46 лет – 38.

У 100 больных (вторая группа) с ЭС трахеи и бронхов изучены внешние фенотипические признаки как маркеры синдрома НДСТ. Изменения скелета были у 96 больных, астенический тип телосложения – у 88, деформации грудной клетки и изменения позвоночника (сколиозы, кифозы и лордозы позвоночника) – у 80, воронкообразная, килевидная грудная клетка – у 59, синдром «прямой спины» – у 42, ювенильный остеохондроз с преимущественным поражением межпозвоночных дисков – у 47, искривленный мечевидный отросток – у 42. В ряде случаев встречались оттопыренные лопатки – 33 больных, ранний деформирующий остеоартроз – 16, круглая спина – 30.

Краниоцефальные симптомы были выявлены у 58 больных. Из них у 24 была неправильная форма черепа, у 55 – искривление носовой перегородки, у 36 больных – частые носовые кровотечения («рыхлое» сплетение Киссельбаха).

Изменения со стороны глаз были обнаружены у 56 больных. Среди них миопия различной степени выраженности была диагностирована у 37, косоглазие (сходящееся или расходящееся) – у 8, эпикант – у 13, голубые склеры – у 35, астигматизм – у 49 больных.

В полости рта изменения были установлены у 63 больных: из них у 44 обнаружено высокое «готическое» нёбо, расщепление язычка – у 29, аномалии прикуса – у 53, умение свернуть язык в трубочку – у 24 больных.

Нарушение роста зубов установлено у 56 обследуемых второй группы: из них рост зубов вне зубного ряда наблюдался у 42, полисадообразное расположение зубов – у 22, большое расстояние между верхними резцами (диастема) – у 39, протрузия зубов – у 24 пациентов.

Аномалии развития или величины ушных раковин были выявлены у 41 больного, среди которых низкое расположение и асимметрия ушных раковин было у 18 больных, неправильное развитие козелка – у 6, малые или приросшие мочки ушей – у 39, оттопыренные уши (лопоухость) – у 23 больных.

Патологические изменения со стороны верхних конечностей были у 69 больных, при этом кривые или короткие мизинцы имели 48 больных, утолщение ногтевых фаланг – 33, паукообразные пальцы – 39, «лягушачьи» перепонки между пальцами – 32. Нарушение роста ногтей было у 40, вогнутые ногти – у 18, ногти в форме часовых стекол – у 11 больных.

Изменения со стороны нижних конечностей были обнаружены у 79 больных. Ранний варикоз нижних конечностей у юношей и нерожавших женщин определен у 21 больного, вальгусная или варусная деформация нижних конечностей выявлена у 34% обследуемых, «сандалевидная» 1-ая межпальцевая щель – у 32, гипермобильность надколенника – у 46, плоскостопие – у 54 пациентов.

Изменения со стороны кожных покровов были диагностированы у 56 больных, паховые, пупочные грыжи, грыжи белой линии живота – в 44% случаев. В 19% случаев ранее было выполнено грыжесечение, в 12% отмечалась повышенная растяжимость, а в 22% – ранимость кожных покровов. Очаги депигментации (витилиго, стрии) имели место у 24 больных, ангиоэктазии – у 12, а множественность пигментных пятен – у 5 больных.

Гипермобильность суставов выявлена у 80 больных, возможность пассивного разгибания пяти пальцев рук перпендикулярно тылу кисти – у 46, пассивное приведение 1 пальца до соприкосновения с предплечьем – у 55, переразгибание в локтевых и коленных суставах более 100 – у 76, пассивное приведение кисти к предплечью на 90 и более градусов – у 52 больных.

Итак, анализ фенотипических признаков больных второй группы (с 5 и более внешними фенотипическими признаками НДСТ) позволяет нам прийти к заключению, что пациент-диспластик – это человек астенического телосложения, худой, сутулый, с длинными руками и ногами, деформированной, несимметричной грудной клеткой, обычно с плоскостопием, плохими зубами и низким зрением.

Обнаружение внешних стигм синдрома НДСТ позволяет при эндоскопическом исследовании с большой вероятностью ожидать наличие внутренних стигм, например, ЭС трахеи и главных бронхов.

При анализе зависимости степени выраженности ДН от количества внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ больные с ЭС трахеи были разделены на три группы. В первую группу вошел 51 больной (5-6 признаков); во вторую – 34 больных (7-8 признаков); третья группа - 15 больных (9-10 признаков).

Дыхательная недостаточность была диагностирована у 77 больных. Обструктивный тип нарушения вентиляции был только у 26 больных первой группы и у 10 – второй группы. Смешанный характер нарушений вентиляции с преобладанием обструктивного компонента был отмечен преимущественно у больных третьей группы. При этом преобладали нарушения бронхиальной проходимости на уровне крупных бронхов. Изолированно рестриктивный характер нарушений вентиляции не был выявлен ни в одном случае.

Анализ зависимости степени дыхательных нарушений от количества внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ у этих больных показал, что по степени выраженности ДН первая и вторая группа были более неоднородными, чем третья группа. Так, в первой группе у 22 больных ДН не была выявлена, а у 29 больных имела место ДН I степени. Среди больных второй группы ДН не было у 1 больного, ДН I степени была у 8, ДН II степени – у 19 больных, ДН III степени – у 6 больных. В третьей группе больных у 12 человек (80,0%) была диагностирована ДН II степени, а у 3 (20%) – ДН III степени.

Проведенный корреляционный анализ зависимости степени выраженности ДН от количества фенотипических признаков синдрома НДСТ показал, что у больных с ЭС трахеи и главных бронхов ДН нарастает по мере увеличения количества фенотипических признаков. Чем больше внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ выявлено у больного, тем выраженнее ДН.

Таким образом, при проведении фибробронхоскопии ЭС трахеи и главных бронхов был выявлен у 84,7% больных, имевших 5 и более внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ и у 11% больных без синдрома ДСТ. При исследовании функции внешнего дыхания у 77% больных с ЭС были выявлены нарушения вентиляции по обструктивному и смешанному типу, причем степень ДН возрастала по мере увеличения количества фенотипических признаков НДСТ.

**Выводы**

1. Вероятность наличия ЭС трахеи и бронхов возрастает по мере увеличения количества фенотипических признаков синдрома НДСТ.

2. Наличие комплекса внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ у больных с жалобами со стороны бронхо-легочной системы можно использовать как скрининг-диагностику ЭС трахеи и главных бронхов.

**Литература**


1. Алимов, А.Т. Экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов: Дис. … д-ра мед. наук / А.Т. Алимов. – Ташкент, 1988.
2. Баранов, В.А. Опыт лечения экспираторного стеноза трахеи / В.А. Баранов, П.В. Пономарев // Вест. нов. мед. технол. – 1999. – Т.6, №3-4. – С. 50-52.
3. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб, 1998.
4. Клеменов, А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов // Клин. мед. – 2003. – №10. – С. 4-7.
5. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения / А.В. Клеменов. – М., 2005.
6. Методика проведения и унифицированная оценка результатов функционального исследования механических свойств аппарата вентиляции на основе спирометрии / Пособие для врачей // СПб., 1996.
7. Перельман, М.И. Клиника, диагностика и лечение экспираторного стеноза трахеи и крупных бронхов: Методические рекомендации / М.И. Перельман, Л.Ц. Иоффе, А.А. Бейсебаев, А.Г. Рехтман. – Москва–Алма-Ата, 1980. – 14 с.
8. Рабочая инструкция по проведению и интерпретации результатов исследования функции лёгких на аппаратах серии «ЭТОН». – М., 1999.
9. Скиба, В.П. Трахеобронхиальная дискинезия: Автореф. дис. … канд. мед. наук / В.П. Скиба. – Минск, 1995.
10. Хадарцев, А.А. Экспираторные стенозы трахеи и бронхов. Вопросы диагностики, лечения, профилактики / А.А. Хадарцев // Вестн. нов. мед. технол. – 1999. – №6 (3-4). – С. 85-87.


## ЗАВИСИМОСТЬ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ЭКСПИРАТОРНЫМ СТЕНОЗОМ ТРАХЕИ И ГЛАВНЫХ БРОНХОВ ОТ КОЛИЧЕСТВА ВНЕШНИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**П.С. ФИЛИПЕНКО, Т.Б. КУЧМАЕВА**

Обследовано 218 больных с предварительным диагнозом бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит в двух сопоставимых по возрасту и полу группах – не имевших внешних фенотипических признаков синдрома НДСТ, а также имевших 5 и более внешних фенотипических признаков синдрома.

Внешние фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани имели 118 больных. Из них у 100 больных был обнаружен экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов. Степень выраженности дыхательной недостаточности имела прямую высокостепенную зависимость от количества фенотипических признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани – дыхательная недостаточность достоверно нарастала по мере увеличения количества фенотипических признаков синдрома.

**Ключевые слова:** синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, фенотипические признаки, функция внешнего дыхания, экспираторный стеноз

## DEPENDENCE OF VENTILATING INFRINGEMENTS IN PATIENTS WITH EXPIRATORY STENOSIS OF TRACHEA AND THE MAIN BRONCHIAL TUBES ON QUANTITY OF EXTERNAL PHENOTOPICAL SIGNS OF NONDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME

**FILIPENKO P.S., KUCHMAEVA T.B.**

From 218 patients with the diagnosis of bronchial asthma and chronic obstructive bronchitis, 118 persons had external phenotopical signs of dysplasia of connecting tissue. 100 patients from them had expiratory stenosis of trachea and the main bronchial tubes. The degree of expressiveness of respiratory insufficiency had direct high-degree dependence on quantity of phenotopical signs of syndrome of nondifferentiated connective tissue dysplasia. Respiratory insufficiency accrued authentically in process of increase in quantity of phenotopical signs of nondifferentiated connective tissue dysplasia syndrome.

**Key words:** syndrome of nondifferentiated connective tissue dysplasia, phenotopical signs, external breathing function, expiratory stenosis

© М.А. Перекальская, 2008
УДК 616–007.17:616–056.7

# К ВОПРОСУ О ФЕНОТИПИЧЕСКОМ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОМ КОНТИНУУМЕ И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

**М.А. Перекальская**
**Новосибирский государственный медицинский университет**

**Наследственные заболевания, связанные с патологией экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, могут быть обусловлены множеством причин, среди которых дефекты структуры волокон соединительной ткани, количественные изменения волокон, нарушения соотношения их содержания и другие, в том числе сочетанные варианты, лежащие в основе разнообразных фенотипических проявлений.**

Патология соединительной ткани может быть первичной - при синдромах с первичным генетическим соединительнотканным дефектом, а также может возникать при разнообразных наследственных заболеваниях, становясь частью специфического фенотипа, и в этом случае расценивается как вторичная [5]. Исходя из данных литературы и опираясь на собственные наблюдения, предполагаем, что с клинической точки зрения все наследственные заболевания экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани составляют «фенотипический соединительнотканный континуум», начинающийся от полисистемных синдромов (как хорошо известных, так еще не описанных), с одной стороны, и заканчивающийся моносистемными и моносимптомными, такими как MMVP 2 (OMIM % 607829) [8], MMVP 3 (OMIM % 610840) [13], Myopia 3 (OMIM % 603221) [16], Ectopia lentis isolated (OMIM #129600) [7] и др. – с другой. О существовании фенотипического соединительнотканного континуума свидетельствует не только описание множества вариантов синдромов Элерса-Данло, Марфана, несовершенного остеогенеза, группы Марфаноподобных синдромов, но и «перекрестных» синдромов, такого как Marfanoid hypermobility syndrome (OMIM 154750), объединяющего признаки синдромов Марфана и Элерса-Данло [10, 15], Osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos crossover syndrome (OMIM 120160.0041), фенотипического «перекреста» между синдромами Элерса-Данло и несовершенного остеогенеза [12], Loeys-Dietz syndrome, type 2A (OMIM #608967) – имеющего признаки синдромов Лойеса-Дитца и сосудистого синдрома Элерса-Данло [11]. О фенотипическом континууме говорят и известные данные M.J.Glesby и R.E.Pyeritz [9], касающиеся большой группы больных с проявлениями синдрома Марфана (длинные конечности, деформации грудной клетки, атрофические стрии, ПМК, мягкая дилатация корня аорты) в отсутствие его диагностических критериев. При попытках клинической кластеризации авторами не было получено результатов ни при стратификации по ПМК, ни при стратификации по дилатации аорты, а клинический фенотип пациентов с ПМК представлял собой континуум от синдрома Марфана до изолированного ПМК вследствие миксоматозных изменений створок. Было предложено до создания субклассификации, основанной на генетических и биохимических маркерах, считать, что эти пациенты имеют «overlap heritable connective tissue disorder» и акроним «MASS фенотип» (MASS phenotype, MASS syndrome, overlap connective tissue disease, OMIM #604308) для обозначения данного состояния. В дальнейшем при исследовании пациента с патологией, удовлетворяющей характеристикам MASS-фенотипа (ПМК, долихостеномелия, миопия, стрии, ширина аорты на уровне верхней границы нормы при стандартизации по площади поверхности тела), обнаружена мутация гена FBN 1 [6], что объединило MASS-фенотип с различными вариантами синдрома Марфана, аутосомно-доминантной эктопией хрусталика, семейной высокорослостью [14].

Каково место недифференцированной дисплазии соединительной ткани в соединительнотканном континууме? Термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (НДСТ) [5] был предложен как аналогичный термину «MASS фенотип» для больных с разным по количеству и качеству набором признаков патологии волокнистых структур, у которых отсутствовали диагностические критерии известных синдромов. В большинстве последующих публикаций отечественных авторов термин «MASS фенотип» использовался главным образом при описании больных, имеющих обязательный набор из всех четырех признаков, составивших акроним «MASS» (ПМК, небольшая дилатация аорты, изменения скелета и кожи), а пациентов, не имеющих такого набора и не укладывающихся в рамки известных синдромов, авторы относили к НДСТ, предлагая различные субклассификации [1, 2]. В любом случае НДСТ можно отнести к синдромам “формального генеза” (по J.M. Opitz, 1969): она объединяет недифференцированные врожденные состояния с

неизвестной этиологией и предположительно общими дисморфогенетическими механизмами формирования по признаку общности фенотипических черт, обоснованный перечень которых и должен служить в качестве диагностических критериев. Среди таковых могут, на наш взгляд, рассматриваться лишь признаки, являющиеся выражением нарушений основных функций соединительной ткани - информационной функции (передачи информации действия и структуры) и функции обеспечения структурной морфологии (механической связи элементов системы) [3]. К основным из них можно отнести следующие: увеличение размаха рук, длины ног, арахнодактилию, вальгусную деформацию конечностей, сколиоз, кифоз, “плоскую спину”, долихоцефалию, деформации грудной клетки, миксоматозное изменение клапанов сердца, дополнительную хорду левого желудочка, нарушения рефракции, возможно деформации желчного пузыря, увеличение эластичности кожи, связок, капсул, клапанов, хорд, сосудистой стенки и т.д. и возникающие вследствие (но не только) этого первичное пролабирование створок клапанов, увеличение диаметра крупных артерий (увеличение корня аорты <3SD от среднего показателя в перерасчете на площадь поверхности тела), повышение растяжимости венозной стенки и недостаточность функционирования венозных клапанов с варикозным расширением вен, варикоцеле, спонтанный пневмоторакс, гипермобильность суставов, включая суставы позвоночника, подвывихи позвонков, привычные вывихи суставов, нарушения осанки, плоскостопие, висцероптозы.

Также при постановке диагноза НДСТ нельзя забывать, что само определение «недифференцированная» требует проведения полноценного дифференциального диагноза для исключения известных первичных и вторичных синдромов, протекающих с поражением экстрацеллюлярного матрикса и имеющих клинические и молекулярно-генетические критерии диагноза, а также постоянного поиска новых, еще не описанных синдромов в рамках самой недифференцированной дисплазии. При этом необходимо учитывать, что, будучи объединением недифференцированных синдромов, НДСТ обладает фенотопической протяженностью, в связи с чем попытки создания системы балльной диагностики НДСТ и отдельных состояний внутри ее [4] не могут, на наш взгляд, быть высокорезультативными. Исключительно количественная оценка может служить лишь разделению пациентов с признаками соединительнотканной патологии на имеющих большее и меньшее их количество, но не позволяет отделить имеющих соединительнотканную патологию от не имеющих ее и тем более описать новые синдромы. Создание научной субклассификации в рамках НДСТ возможно, на наш взгляд, на пути поиска новых специфических фенотипов. В этом смысле важны не только основные признаки ДСТ, но и антропометрические особенности, малые аномалии развития - МАР (стигмы дизэмбриогенеза), пороки развития. Хотя они не могут быть признаны диагностическими критериями НДСТ как недифференцированного состояния, их тщательная регистрация у каждого пациента крайне важна, учитывая потенциальное значение данных изменений для выделения новых синдромов. Также необходимо помнить, что различные соединительнотканные нарушения и пороки развития являются частью специфических фенотипов многих известных заболеваний. Если изолированный порок встречается при НДСТ примерно с такой же частотой, как и в популяции (бикуспидальный клапан аорты, аномалия Эбштейна), это не дает оснований связывать его развитие с НДСТ. В таких случаях в качестве основного выносится диагноз порока развития, а затем описываются проявления ДСТ как вторичные.

Проведение профессионального дифференциального диагноза в рамках ДСТ является трудоемким и требует современного технического оснащения доступного не всем медицинским учреждениям. В этой связи с практической точки зрения врачу прежде всего нужны знания о потенциально опасных для жизни состояниях, таких как синдромы Марфана, Элерса-Данло, Стиклера и др., умение их выявлять и адекватно мониторировать. В отсутствие возможности проведения дальнейшего, более глубокого дифференциально-диагностического поиска допустима, на наш взгляд, посиндромная констатация наличия соединительнотканной патологии (диспластическое сердце, гипермобильность суставов, патология скелета, висцероптозы и т.д.) с обязательным семейным консультированием, указанием возможного круга дифференциального диагноза и использованием разработанных для данных синдромов подходов к лечению.

Таким образом, в условиях фенотипического соединительнотканного континуума диагностика НДСТ как фенотипически протяженного состояния должна осуществляться только на основании признаков, отражающих нарушения функции измененной соединительной ткани. Дальнейший субклассификационный поиск должен быть основан на описании новых специфических фенотипов, позволяющих выявить новые соединительнотканные синдромы, а затем и их генетические маркеры.

**Литература**


1. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В Земцовский. – СПб.: «Ольга», 2007. - 80 с.
2. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии / Т.И. Кадурина. – СПб.: Невский диалект, 2000. - 271 с.
3. Казначеев, В.П. Этюды к теории общей патологии / В.П. Казначеев, М.Я. Субботин. – Новосибирск, 2006.
4. Клеменов, А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. - 136 с.
5. Лисиченко, О.В. О некоторых проблемах дисплазии соединительной ткани / О.В.Лисиченко, Г.Н. Верещагина, И.А. Викторова, М.А. Перекальская // Дисплазия соединительной ткани: Материалы третьего регионального симпозиума. - Омск. - 1993. - С. 26-28.
6. Dietz, H.C. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome / H.C. Dietz, I. McIntosh, L.Y. Sakai, G.M. Corson, S.C. Chalberg, R.E. Pyeritz, C.A. Francomano // Genomics. - 1993. - Vol. 17. - P. 468-475.
7. Edwards, M.J. Clinical and linkage study of a large family with simple ectopia lentis linked to FBN1 / M.J. Edwards, C.J. Challinor, P.W. Colley, J. Roberts, M.W. Partington // Am. J. Med. Genet. - 1994.- Vol. 53. - P. 65-71.
8. Freed, L.A. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4 / L.A. Freed, J.S. Acierno Jr., D. Dai., M. Leyne, J.E. Marshal, F. Nesta, R.A. Levine, S.A. Slaugenhaupt // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - Vol. 72. - P. 1551-1559.
9. Glesby, M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // J.A.M.A. - 1989. - Vol. 262. – P. 523-528.
10. Handa, S. Ehlers-Danlos syndrome with bladder diverticula / S. Handa, G. Sethuraman, A. Mohan, V.K. Sharma // Brit. J. Derm. - 2001.- Vol. 144. - P. 1084-1085.
11. Loeys, B.L. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor / B.L. Loeys, U. Schwarze, T. Holm,

B.L. Callewaert, G.H. Thomas // New Eng. J. Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 788-798.
12. Nathanson, K.L. Mixed osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos phenotype in a family with an exon 9 skipping mutation in the COL1A /2 gene of type I collagen. (Abstract) / K.L. Nathanson, J. Mills, M. Atkinson, D. Carpentieri, P.H. Byers, P. Kaplan // Am. J. Hum. Genet. - 1997. - Vol. 61 (suppl.). - P. 108.
13. Nesta, F. New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13: clinical insights from genetic studies / F. Nesta, M. Leyne, C. Yosefy, C. Simpson, D. Dai, J.E. Marshall, J. Hung, S.A. Slaugenhaupt, R.A. Levine // Circulation. - 2005. - Vol. 112. - P. 2022-2030.
14. Pyeritz, R.E. The Marfan Syndrome and Other Microfibrillar Disorders (Chapter 12) / R.E. Pyeritz, H.C. Dietz // Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects / Ed. by P.M. Royce, B. Steinmann. - Wiley-Liss, Inc. - 2002.
15. Walker, B.A. The marfanoid hypermobility syndrome / B.A. Walker, P.H. Beighton, J.L. Murdoch // Ann. Intern. Med.- 1969.- Vol. 71. - P. 349-352.
16. Young, T.L. A second locus for familial myopia maps to chromosome 12q. / T.L. Young, S.M. Ronan, A.B. Alvear // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 63. - P. 1419-1424.

## К ВОПРОСУ О ФЕНОТИПИЧЕСКОМ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОМ КОНТИНУУМЕ И ПОДХОДАХ К ДИАГНОСТИКЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ

**М.А. ПЕРЕКАЛЬСКАЯ**

Наследственная патология волокнистых структур соединительной ткани составляет «фенотипический соединительнотканный континуум», начинающийся от полисистемных синдромов, с одной стороны, и заканчивающийся моносистемными и моносимптомными – с другой. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани объединяет недифференцированные синдромы по признаку общности фенотипических черт, обоснованный перечень которых и должен служить в качестве ее общих диагностических критериев. В рамках самой недифференцированной в связи с ее фенотопической протяженностью попытки создания системы балльной диагностики не могут быть высокорезультативными. Создание научной субклассификации в рамках НДСТ возможно на пути поиска новых специфических фенотипов, позволяющих выявить новые соединительнотканные синдромы и их генетические маркеры.

**Ключевые слова:** фенотипический соединительнотканный континуум, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностические критерии, принципы классификации

## TO PHENOTIPICAL CONNECTIVE TISSUE CONTINUUM PROBLEM AND NONDIFFERENTIATED DYSPLASIA DIAGNOSTICS APPROACHES

**PEREKALSKAYA M.A.**

The hereditary pathology of fibrous connective tissue structures makes «phenotypical connective tissue continuum», beginning from polysystem syndromes, on the one hand, and finishing with monosystem and monosymptom ones - on the other hand. Nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD) unites nondifferentiated syndromes according to generality of phenotypical features, proved list of which should serve as its general diagnostic criteria. Attempts of mark diagnostics system creation cannot be of high result within the framework of nondifferentiated dysplasia due its phenotypical extent. Creation of scientific subclassification in frameworks of NCTD is possible on the way of search of the new specific phenotypes, allowing to reveal the new connective tissue syndromes and their genetic markers.

**Key words:** phenotypical connective tissue continuum, nondifferentiated connective tissue dysplasia (NCTD), diagnostic criteria, principles of classification

© В.А. Ерёмин, И.В. Телегина, 2008
УДК 616-006; 616.345; 616-007.17:611-018.2

# ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**В.А. Еремин, И.В. Телегина**
**Ставропольская государственная медицинская академия**

**В последнее время интенсивно изучается проблема наследственных микроаномалий, или дисплазии соединительной ткани [2,3,7]. Установлено, что при этом имеет место мутация гена, ответственного за синтез волокнистых структур соединительной ткани, в первую очередь - коллагена [8,10]. Данная патология носит системный характер по причине универсальности соединительной ткани и ее повсеместного присутствия в организме [6].**

Именно поэтому у одного и того же пациента одновременно могут присутствовать отклонения со стороны различных систем органов – плоскостопие, миопия, нефроптоз, пролапс митрального клапана, аномалии строения зубов, гиперплазия сальных желез и др. [9]. Высказывается предположение о возможной глубинной взаимосвязи развития тех или иных заболеваний с наследственными особенностями соединительной ткани [1,4,5]. В частности, не изучен вопрос о соотношении дисплазии соединительной ткани и онкологической патологии. Можно предположить возможность предрасполагающего воздействия дисплазии соединительной ткани на злокачественный рост. В этой связи представляется ценным тщательный анализ каждого клинического случая: 1) сочетания диспластической и онкологической патологии; 2) онкопатологии у пациентов с наследственной недостаточностью соединительной ткани.

Цель работы состояла в изучении спектра внутренних стигм дизэмбриогенеза у больных с онкологической патологией толстой кишки. Было изучено 9 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в абдоминальном отделении ГУЗ «Ставропольский краевой онкологический диспансер». У 8 больных были обнаружены полипы толстого кишечника, и у одного – рак сигмовидной кишки. Синдромы Пейтца - Егерса и Линча были исключены.

Возраст больных колебался от 42 до 56 лет. С помощью комплексного клинико-инструментального исследования желудочно-кишечного тракта и других органов и систем были выявлены следующие проявления дисплазии соединительной ткани: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы - у 3, дивертикулез толстой кишки - у 1, геморрой - у 3, короткий пищевод - у 1, аберрантная поджелудочная железа - у 1. У троих пациентов отмечено по два из указанных диспластических признаков. При этом число внешних стигм дизэмбриогенеза колебалось от 4 до 10 (в среднем 6,9+2,5).

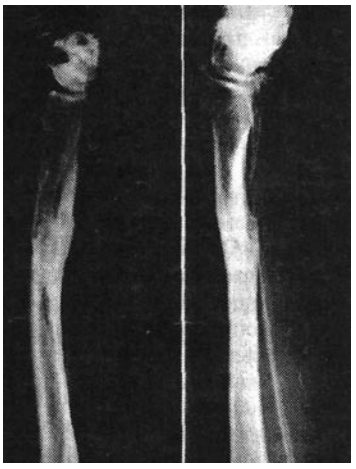

**Рис. 1. Врожденная дисплазия правой большеберцовой кости, состояние после клиновидной остеотомии.**

На наш взгляд, представляется наиболее интересным следующий случай, сочетающий в себе рак сигмовидной кишки с врожденной патологией молочной железы, дисплазией ребер и правой большеберцовой кости.

Пациентка М., 48 лет (№ истории болезни - 8524-С). При поступлении в стационар предъявляла жалобы на снижение массы тела на 10 кг. Со слов больной, заболевание возникло в апреле 2002 года, когда появились признаки кишечной непроходимости. Была госпитализирована в хирургическое отделение, где по срочным показаниям 22.07.2002 г. выполнена лапаротомия. При ревизии обнаружена опухоль в сигмовидной кишке, сформирована сигмостома. В дальнейшем больная была направлена в ГУЗ «Ставропольский краевой онкологический диспансер» для продолжения лечения.

Из ранее перенесенных операций – клиновидная остеотомия правой большеберцовой кости по поводу ее врожденной деформации в 1962 году.

Объективные данные на момент поступления: общее состояние удовлетворительное, телосложение правильное, кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. Отмечается врожденная деформация правой большеберцовой кости. На коже правой голени рубец после остеотомии большеберцовой кости (рис. 1). Грудная клетка правильной формы, при аускультации везикулярное дыхание во всех отделах, хрипов нет. Молочные железы асимметричны: левая значительно увеличена в размерах, дряблая.

**Рис. 2. Врожденная гипертрофия левой молочной железы.**

Кожа железы серокоричневого цвета. Опухолевые узлы в ткани молочной железы не определяются рис. 2.

При объективном исследовании живота выявлена подвижная опухоль в левой подвздошной области, размерами 5х6 см. Здесь же, выше опухоли, имеется губовидный кишечный свищ. Печень и селезенка не увеличены. При рентгенологическом и эндоскопическом исследовании обнаружены данные за рак сигмовидной кишки. Согласно результатам ультразвукового исследования, дистантных метастазов нет.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявлена врожденная дисплазия 8-го и 9-го ребер (рис. 3).

На основании данных анамнеза, объективного осмотра и результатов клинико-инструментального обследования выставлен диагноз: «Рак сигмовидной кишки, ТзНхМо. Параколит. Губовидный кишечный свищ». 09.09.2002 года после соответствующей подготовки больная была взята на операцию. В ходе ревизии органов брюшной полости обнаружена опухоль в сигмовидной кишке, подвижная, с выраженным параколитом. Лимфатические узлы брыжейки сигмовидной кишки размером 0,8х0,6 см, плотноэластической консистенции (рис. 4). Произведена резекция сигмовидной кишки с иссечением губовидного кишечного свища и формированием анастомоза “конец в конец” двухрядным швом.

**Рис. 3. Врожденная дисплазия 8-го и 9-го ребер.**

Гистологическое исследование № 57208-18: «Умеренно дифференцированная аденокарцинома, прорастающая в околокишечную клетчатку. В лимфатических узлах метастазов не обнаружено». Заключительный диагноз: «Рак сигмовидной кишки: $T_3N_0M_0$». Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии 23.09.2002 г.

**Рис. 4. Сигмовидная кишка с раковой опухолью.**

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии возможной патогенетической общности между онкологической патологией и дисплазией соединительной ткани. Представленные выше предварительные результаты создают обоснованную перспективу для дальнейших комплексных исследований в этом направлении.

## Литература


1. Борисова, Н.В. Исследование структуры и метаболизма коллагена при наследственных и врожденных заболеваниях соединительной ткани: Автореф. дис. … канд. мед. наук / Н.В. Борисова. - М., 1991.
2. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. - СПб., 2000. – 115 с.
3. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / Т.И. Кадурина. - СПб., 2000. – 271 с.
4. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое косультирование / С.И. Козлова, Е. Семанова, Н.С. Демикова [и др.] - М., 1996. – 411 с.
5. Мартынов, А.И. Эхокардиографические и фенотипические исследования у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Рос. мед. вести. - 1997. - №2. - С. 48-54.
6. Мартынов, А.И. Врожденные дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова и [и др.] // Вестн. Рос. АМН. - 1998. - №2. - С. 47-54.
7. Оганов, Р.Г. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.Г. Оганов, Е.С. Котовская, В.В. Гемонов [и др.] // Кардиология. - 1994. - № 10. - С. 22-27.
8. Соколов, Б.П. Структурные характеристики коллагенов кожи и реберного хряща больных с синдромом Элерса-Данло II типа / Б.П. Соколов, Б.М. Шер, Е.А. Козлов [и др.] // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 1. - С.90-93.
9. Степура, О.Б. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца: Автореф. дис. … докт. мед. наук / О.Б. Степура. - М., 1995. – 48 с.
10. Шехонин, Л.В. Коллаген I, Ш, IV, V типов и фибронектин в биоптатах кожи больных с синдромами Элерса-Данло и Cutix Laxa / JI.B. Шехонин, А.Н. Семячкина, Х.М. Маккаев [и др.] // Арх. патологии. - 1988. - № 12.- С. 41-47.


## ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ В СОЧЕТАНИИ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**В.А. ЕРЕМИН, И.В. ТЕЛЕГИНА**

Представлены результаты изучения внутрен¬них стигм дизэмбриогенеза у девяти пациентов с онкологической патологией толстой кишки. Подробно описан случай сочетания рака сигмовидной кишки с врожденной патологией молочной железы, дисплазией ребер и правой большеберцовой кости. Высказано предположение о возможной патогенетической общности между онкологической патологией и дисплазией соединительной ткани.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, стигмы дизэмбриогенеза, рак сигмовидной кишки

## ONCOLOGYCAL PATHOLOGY OF THE LARGE INTESTINE IN COMBINATION WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

**ERYOMIN V.A., TELEGINA I.V.**

The results of the study of dysembryogenesis internal stigmas in 9 patients with oncological large intestine pathology are submitted. The case, combining cancer of sigmoid colon with congenital pathology of the mammary gland, dysplasia of ribs and right tibia is described in detail. A suggestion about presence of possible pathogenetic generality between oncological pathology and connective tissue dysplasia is formulated.

**Key words:** connective tissue dysplasia, stigmas of dysemryogenesis, cancer of sigmoid colon

© Коллектив авторов, 2008
УДК 618.14–002:576.8.097.3

# ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ОБМЕНА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**Р.В. Павлов, Л.В. Стариченко, А.А. Акобджанян**
**Ставропольская государственная медицинская академия**

**В патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ) в последнее время большое значение отводится нарушениям иммунной системы. Особый интерес при этом заболевании представляет изучение особенностей местного иммунитета [2, 5, 12].**

Установлено, что активный эндометриоз сопровождается пролиферацией клеток, повышенным сосудообразованием как внутри очага эндометриоза, так и вокруг него. Формирование и функционирование эндометриального трансплантата во многом определяется степенью васкуляризации. Стимуляция процессов ангиогенеза в очагах эндометриоза осуществляется на локальном уровне и контролируется ангиогенными факторами роста и цитокинами, секретируемыми перитонеальными макрофагами, клетками эндометриоидных гетеротопий и клетками эндотелия [3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13].

Большое количество публикаций, посвященных этой проблеме, подчеркивает значимость изучения регуляции ангиогенеза при НГЭ. Однако в доступной литературе нами не было найдено работ, посвященных изучению локального обмена цитокинов, с учетом пролиферативной активности клеток эктопического эндометрия очагов НГЭ.

Целью настоящей работы было изучение продукции отдельных цитокинов тканью эндометриоидных гетеротопий и определение их уровня в перитонеальной жидкости в зависимости от пролиферативной активности клеток эктопического эндометрия и степени распространения заболевания.

**Материал и методы.** Продукция цитокинов тканью эндометриоидных гетеротопий была изучена у 150 больных НГЭ. Возраст больных колебался от 20 до 35 лет, гормональное лечение НГЭ не проводилось, а на этапе операции ни одна из пациенток не была беременной и не имела внутриматочной спирали. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых женщин, поступивших для проведения плановой хирургической стерилизации, после исключения тяжелой экстрагенитальной патологии и при условии исключения гинекологической патологии, по данным клинического обследования и лапароскопии.

Всем исследованным проводилось стандартное предоперационное обследование, включающее общеклинические методы, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение уровня СА125 в периферической крови.

Лапароскопия проводилась по общепринятой методике с использованием оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). После визуальной ревизии брюшной полости и исключения другой патологии осуществлял-

*Таблица 1*

**Показатели пролиферативной активности эпителия очагов перитонеального эндометриоза**

| Показатели | Больные НГЭ II–III степени | | P |
|---|---|---|---|
| | Красные очаги (n=30) | Черные и белые очаги (n=70) | |
| Высота клеток, мкм | 14,4+1,2 | 9,5+1,2 | <0,05 |
| Площадь ядер, мкм$^2$ | 15,8±1,2 | 11,5+1,2 | <0,05 |
| Плоидность клеток, с | 2,6±0,2 | 2,3+0,1 | >0,05 |
| Количество ОЯОР в ядре | 2,9±0,2 | 2,4+0,1 | <0,05 |
| Средняя площадь ОЯОР, мкм$^2$ | 1,3+0,1 | 1,2+0,1 | >0,05 |
| Суммарная площадь ОЯОР, мкм$^2$ | 3,9±0,2 | 2,8±0,1 | <0,001 |

*Таблица 2*

**Уровень продукции цитокинов in vitro тканью эндометриоидных гетеротопий с разной степенью распространения заболевания**

| Показатели интерлейкинов (пкг/мл) | НГЭ I–II степени (n=86) | НГЭ III–IV степени (n=64) | P |
|---|---|---|---|
| ИЛ1β | 78,81±4,43 | 81,69±3,59 | >0,05 |
| ФНОα | 296,00±62,20 | 313,3+93,96 | >0,05 |
| ИФНγ | 40,30±3,38 | 38,99+2,13 | >0,05 |
| ИЛ2 | 63,50±4,15 | 56,30±2,08 | >0,05 |
| ИЛ4 | 72,14±9,16 | 70,17±7,73 | >0,05 |
| ИЛ6 | 423,40±15,63 | 686,00+18,45 | <0,001 |
| ИЛ8 | 994,00±18,30 | 1258,00+15,16 | <0,001 |

ся забор перитонеальной жидкости (ПЖ). Оценивались локализация и цвет эндометриоидных гетеротопий, степень распространения НГЭ. Эндометриоидные очаги иссекались в пределах здоровых тканей и направлялись на гистологическое исследование.

Оценка степени распространения НГЭ осуществлялась согласно классификации r-AFS (1985); все больные были разделены на две группы: I группа – 86 больных с I–II степенью, II группа – 64 больных с III–IV степенью распространения НГЭ.

Оценка пролиферативной активности клеток эпителия эндометриоидных гетеротопий проводилась согласно критериям, рекомендованным Г.Г. Автандиловым (1996): площадь ядер, плоидность клеток и активность областей организаторов ядрышек [1].

Больные II–III степени распространения НГЭ (100 женщин) были разделены на две группы: I группа – 30 больных с красными (активно пролиферирующими) эндометриоидными гетеротопиями на брюшине малого таза или их сочетанием с черными, и II группа – 70 женщин с черными гетеротопиями (без признаков активной пролиферации) или их сочетаниями с белыми (регрессирующими). При подборе этих групп на основании морфометрической оценки учитывалось достоверное отличие в снижении показателей пролиферативной активности эктопического эндометрия.

Ткань эндометриоидных гетеротопий (500 мг) измельчали до фрагментов 1 мм$^3$, которые для удаления примеси крови дважды отмывали охлажденной до +4°С средой Хенкса и помещали в стерильную пробирку, содержащую RPMI 1640, производства АО «Биомед им. И.И. Мечникова» (Россия) с 10% ЭТС и 20 мг/мл гентамицина. Полученная тканевая культура инкубировалась в течение 24 часов при 37°С и 100% влажности в атмосфере 5% $CO_2$. После истечения срока культивирования супернатанты очищали центрифугированием при 400 g, в течение 30 мин, собирали в стерильные пластиковые пробирки типа «Эппендорф» и хранили до тестирования при –40°С, не более 3 месяцев.

Уровень ИЛ8 («ВекторБест», Россия), ИЛ1β, ИЛ2, ИЛ6, ФНОα и ИФНγ («Протеиновый контур», Россия), в культуральных средах и ПЖ определяли методом твердофазового иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «Labsystems IEMS Reader MF» (Финляндия), согласно прилагаемым к наборам методикам.

Статистическую обработку данных проводили на компьютере PENTIUM III с использованием программы «Primer Biostatistic 4.03. for Windows». Для всех показателей определяли средние значения (M), а также стандартную ошибку среднего (m). Для оценки степени достоверности различий между значениями использовали простой критерий Стьюдента (t). Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$ и абсолютно достоверными – при $p < 0,01$.

**Результаты исследования.** При морфометрическом исследовании клеток эктопического эндометрия было установлено, что эпителиальные клетки красных эндометриоидных гетеротопий имели достоверно большую высоту (14,4±1,2 и 9,5±1,2 мкм) и площадь ядер (15,8±1,2 и 11,5±1,2 мкм$^2$), чем у черных и белых очагов наружного генитального эндометриоза. Плоидность эпителиальных клеток эн-

*Таблица 3*

**Уровень продукции цитокинов in vitro тканью эндометриоидных гетеротопий с разной пролиферативной активностью клеток**

| Показатели интерлейкинов (пкг/мл) | Высокая пролиферативная активность эпителия очагов эндометриоза (n=30) | Низкая пролиферативная активность эпителия очагов эндометриоза (n=70) | P |
|---|---|---|---|
| ИЛ1β | 80,25±4,35 | 69,81±2,53 | <0,05 |
| ФНОα | 417,50+80,80 | 224,00±40,63 | <0,05 |
| ИФНγ | 34,03±2,00 | 43,43±2,60 | <0,05 |
| ИЛ2 | 34,90±2,08 | 72,90+3,97 | <0,001 |
| ИЛ4 | 95,22+11,73 | 50,93+5,68 | <0,001 |
| ИЛ6 | 680,60±13,02 | 481,20+15,29 | <0,001 |
| ИЛ8 | 1256,00±18,85 | 1083,00±18,69 | <0,001 |

*Таблица 4*

**Уровень цитокинов в ПЖ больных НГЭ с разной степенью распространения заболевания**

| Показатели интерлейкинов (пкг/мл) | Здоровые женщины (n=30) (1) | НГЭ | | P |
|---|---|---|---|---|
| | | I–II степень (n=86) (2) | III–IV степень (n=64) (3) | |
| ИЛ1β | 131,6±7,2 | 501,7±37,9 | 532,6±75,2 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001 |
| ФНОα | 8,1+1,3 | 44,0±3,0 | 58,3±3,9 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,01 |
| ИЛ2 | 29,9±1,6 | 21,1±1,5 | 17,9±1,9 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001 |
| ИЛ4 | 60,1+5,1 | 58,6±2,9 | 63,3±3,2 | |
| ИЛ6 | 44,5±2,8 | 60,8±3,2 | 97,7±3,8 | $P_{1-2}$<0,01<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,001 |
| ИЛ8 | 23,3+2,7 | 224,0±15,9 | 293,1±12,4 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,001 |
| ИФНγ | 121,3±10,8 | 66,0±8,9 | 61,4+7,8 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001 |

дометриоидных гетеротопий не зависела от их цвета и соответствовала диплоидному набору хромосом. В то же время в ядрах эпителия красных очагов НГЭ количество областей ядрышковых организаторов (ОЯОР) (2,9±0,2 и 2,4±0,1) и их суммарная площадь (3,9±0,2 и 2,8±0,1 мкм$^2$) были достоверно выше, чем в ядрах эпителия черных и белых гетеротопий (табл.1)

Таким образом, согласно морфологическим критериям пролиферации клеток, предложенным ГГ. Ав-

*Таблица 5*

**Уровень цитокинов в ПЖ больных НГЭ с разной пролиферативной активностью клеток эктопического эндометрия**

| Показатели интерлейкинов (пкг/мл) | Здоровые женщины (n=30) (1) | НГЭ II–III степени | | P |
|---|---|---|---|---|
| | | красные очаги (n=30) (2) | черные и белые очаги (n=70) (3) | |
| ИЛ1β | 131,6±7,2 | 642,1±61,0 | 392,2±28,0 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,001 |
| ФНОα | 8,1±1,3 | 74,2±4,3 | 38,1±3,1 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,001 |
| ИЛ2 | 29,7±1,6 | 13,9±1,5 | 20,4±1,5 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,01 |
| ИЛ4 | 60,1±5,1 | 63,3±3,3 | 58,6±2,2 | |
| ИЛ6 | 44,5±2,8 | 118,1±3,3 | 60,6±3,3 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,01<br>$P_{2-3}$<0,001 |
| ИЛ8 | 23,3±2,7 | 310,6±17,8 | 126,1±8,7 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,001 |
| ИФНγ | 121,3±10,8 | 55,5±4,1 | 69,6±4,2 | $P_{1-2}$<0,001<br>$P_{1-3}$<0,001<br>$P_{2-3}$<0,05 |

тандиловым (1996), клетки эктопического эндометрия красных гетеротопий обладают большей пролиферативной активностью, чем клетки черных и белых очагов НГЭ. Эти данные позволили обосновать разделение всех больных с II–III степенью распространения НГЭ на две дополнительные группы, с учетом пролиферативной активности клеток эктопического эндометрия.

При определении уровня продукции цитокинов тканью эндометриоидных гетеротопий было установлено, что вне зависимости от степени распространения НГЭ ткань его очагов, инкубированная в течение 24 часов, в одинаковых условиях in vitro, продуцирует одинаковое количество ИЛ1β, ФНОα, ИЛ2, ИЛ4 и ИФНγ. Единственное исключение составила повышенная продукция ИЛ6 и ИЛ8 тканью очагов НГЭ III–IV степени по сравнению с очагами I–II степени (табл. 2).

Совершенно иные результаты были получены при сравнении продукции цитокинов очагами эндометриоза с разной пролиферативной активностью эктопического эпителия. Так, согласно полученным данным, очаги НГЭ с признаками активной пролиферации эндометриоидных клеток продуцируют достоверно большее количество ИЛ1β, ФНОα, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ8 и достоверно меньшее количество ИЛ2 и ИФНγ, чем очаги без активной пролиферации клеток (табл. 3).

При изучении уровня цитокинов в ПЖ больных НГЭ было установлено, что уровень ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ8 и ФНОα был достоверно выше у больных НГЭ, чем у здоровых женщин, при этом степень повышения уровня ИЛ1β не зависела от распространенности заболевания, но достоверно увеличивалась у больных с высокой пролиферативной активностью гетеротопий, а уровень ИЛ6, ИЛ8 и ФНОα возрастал как с распространением процесса, так и с увеличением пролиферативной активности гетеротопического эпителия. Подобное изменение уровня цитокинов в ПЖ может указывать на возрастание функциональной активности перитонеальных макрофагов больных НГЭ, прогрессирующее с увеличением активности клеток эндометриоидных гетеротопий. Кроме того, все вышеперечисленные цитокины обладают выраженным проангиогенным действием, инициируют неоангиогенез, а ФНОα способствует имплантации эндометриоидных клеток на мезотелии брюшины. Уровень ИЛ4 в ПЖ не зависел от степени распространения НГЭ и пролиферативной активности клеток эндометриоидных гетеротопий (табл. 4 и 5).

Содержание ИЛ2 и ИФНγ в ПЖ больных НГЭ было достоверно снижено вне зависимости от степени распространения заболевания. Вместе с тем с увеличением пролиферативной активности клеток очагов эндометриоза уровень ИЛ2 и ИФНγ в ПЖ больных женщин достоверно уменьшался. Подобные изменения в продукции цитокинов указывают на снижение активности иммунокомпетентных клеток, принимающих участие в реализации неспецифической и специфической противоопухолевой цитотоксичности в перитонеальной жидкости больных НГЭ (табл. 4 и 5).

Полученные результаты позволяют утверждать, что при увеличении пролиферативной активности клеток эндометриоидных гетеротопий в очагах эндометриоза и ПЖ увеличивается продукция факторов, обладающих проангиогенным действием (ИЛ1β, ИЛ6 и ИЛ8), а также стимулирующих адгезию клеток эндометрия к мезотелию брюшины (ФНОα). В то же время продукция ИЛ2 и ИФНγ, то есть цитокинов, обладающих прямым цитотоксическим действием на клетки опухоли, в ткани эндометриоидных гетеротопий и ПЖ снижается с увеличением их пролиферативной активности.

**Заключение.** Таким образом, одним из механизмов прогрессирования НГЭ может быть дисбаланс в противоопухолевой и ангиогенной активности иммунной системы на локальном уровне. Дополнительным подтверждением данного предположения можно считать усугубление описанного цитокинового дисбаланса в ткани очагов НГЭ и ПЖ больных при увеличении пролиферативной активности клеток гетеротопического эндометрия и распространении НГЭ.

**Литература**


1. Автандилов, Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистоцитопатологии / Г.Г. Автандилов // М.:РМАПО, 1996.-256 с.
2. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей. - Изд. 2-е, перераб. и доп. / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева // М.:Медицина, 2006. - 416 с.
3. Анциферова, Ю.С. Роль цитокинов перионеальной жидкости в развитии наружного генитального эндометриоза и бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / Ю.С. Анциферова, Л.В. Посисеева, А.Л. Шор // Акушерство и гинекология. - 2003. - № 1. - С. 41-44.
4. Махмудова, Г.М. Роль некоторых факторов перитонеальной жидкости в патогенезе эндометриоза / Г.М. Махмудова, А.В. Попов // Российский вестник акушерства и гинекологии. - 2004. - № 2. - С. 27-30.
5. Савицкий, Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования) / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин // СПб.:ЭЛБИ-СПб, 2002. - 170 с.
6. Сельков, С.А. Локальная продукция цитокинов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С.А. Сельков, Н.Л. Крамарева, О.В. Павлов, М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. - 2002. – Т. LI, № 3. - С. 57-62.
7. Сельков, С.А. Особенности локальной продукции интерлейкинов и ростовых факторов при наружном генитальном эндометриозе / С.А. Сельков, Н.Г. Солодовникова, О.В. Павлов, Д.А. Ниаури // Бюлл. эксп. биол., мед. - 2005. – Т. 139, №4.- С. 439-442.
8. Сельков, С.А. Системные и локальные уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская, О.В. Павлов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2005. – Т. LIV, №1. - С. 20-28.
9. Соколов, Д.И. Исследование цитокинововго профиля и ангиогенного потенциала перитонеальной жидкости больных с наружным генитальным эндометриозом / Д.И. Соколов, Н.Г. Солодовникова, О.В. Павлов [и др.] // Бюлл. эксп. биол., мед. - 2005. – Т.140, №11. - С. 552-555.
10. Солодовникова, Н.Г. Исследование in vitro особенностей секреции цитокинов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) / Н.Г. Солодовникова, О.В. Павлов, С.А. Сельков, Д.А. Ниаури // Мед. иммунология. - 2004. – Т.6, № 3-5. - С. 390.
11. Сухих, Г.Т. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Г.Т. Сухих, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова [и др.] // Бюлл. эксп. биол., мед. - 2004. – Т. 137, № 6 - С. 646 - 649.
12. Dmowski, P.W. Immunology of endometriosis / P.W. Dmowski, D.P. Braun // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 18, № 2. - P. 245-263.
13. Gallinelli, A. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: relationships with lymphocyte subsets / A. Gallinelli, G. Chiossi, L. Giannella [et al.] // Gynecol. Endocrinol. - 2004. - Vol. 18, №3. - P. 144-151.

## ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ОБМЕНА ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**Р.В. ПАВЛОВ, Л.В. СТАРИЧЕНКО, А.А. АКОБДЖАНЯН**

Представлены результаты морфометрической оценки клеток эктопического эндометрия, красных эндометриоидных гетеротопий, черных и белых очагов наружного генитального эндометриоза. При определении уровня продукции цитокинов тканью эндометриоидных гетеротопий было установлено, что вне зависимости от степени распространения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) ткань его очагов, инкубированная в течение 24 часов в одинаковых условиях in vitro, продуцирует одинаковое количество ИЛ1β, ФНОα, ИЛ2, ИЛ4 и ИФНγ. Таким образом, одним из механизмов прогрессирования НГЭ может быть дисбаланс в противоопухолевой и ангиогенной активности иммунной системы на локальном уровне. Дополнительным подтверждением данного предположения можно считать усугубление цитокинового дисбаланса в ткани очагов НГЭ и в перитониальной жидкости больных при увеличении пролиферативной активности клеток гетеротопического эндометрия и распространении НГЭ.

**Ключевые слова:** эндометриоз, цитокины, иммунология

## CHARACTERISTICS OF THE LOCAL CYTOKINE METABOLISM IN PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**PAVLOV R.V., STARYCHENKO L.V., AKOBDZHANYAN A.A.**

The results of morphometrical assessment of the external endometrial cells, red endometrioid heterotopias, black and white focuses of external genital endometriosis are presented in the article. Tissue of the above focuses incubated for 24 hours under equal conditions in vitro, produce the equal amounts of IL1β, TNFα, IL2, IL4 and IFNγ regardless of external genital endometriosis (EGE) spreading. So, EGE progressing is probably based on the disbalance in local antitumoral and angiogenic activity of the immune system. This suggestion is confirmed by aggravation of cytokine disbalance in the tissue of EGE focuses and in the peritoneal liquid of patients with increased proliferative activity of heterotopic endometrial cells and EGE spreading.

**Key words:** endometriosis, cytokines, immunology

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616–005.–08.14618.173617.58634.8

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА (АНТИСТАКС®) В ЛЕЧЕНИИ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ФЛЕБОПАТИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

**В.Г. Стуров[1], С.Я. Анмут[1], Я.В. Новикова[2]**
**[1] Новосибирский государственный медицинский университет**
**[2] Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск**

**Хроническая венозная недостаточность (ХВН) нижних конечностей является одним из самых распространенных заболеваний. По данным литературы, заболеваемость ХВН нижних конечностей колеблется от 10 до 30% [3,4,6], а если учесть низкий уровень диспансерного учета этих пациентов, высокий удельный вес не только начальных проявлений варикозной болезни, но и далеко запущенных стадий заболевания, то количество этих больных среди трудоспособного населения будет еще выше.**

При этом во флебологии существует термин “флебопатия”, под которым понимают структурно-функциональную недостаточность венозной стенки, снижение способности поддерживать постоянство объема венозного русла и тонуса сосудистой стенки при длительных ортостатических нагрузках [5,6]. При флебопатии такие симптомы, как отеки, боли в ногах, судороги, появляются без наличия варикозных вен и при полном внешнем здоровье венозной системы. Лишь при специальном обследовании (флебоангиографии, доплерометрии, УЗИ-сканирования) можно заметить начальные признаки патологии венозного оттока.

Происхождение флебопатий может быть различным. Чаще всего это так называемые ортостатические флебопатии, то есть связанные с замедлением оттока крови от ног в вертикальном положении и возникающим при этом растяжении венозной стенки, которая при определенных причинах перестает поддерживать надлежащую форму, способствует возникающему застою крови. Флебопатии могут развиваться при нарушении обмена веществ, общих расстройствах механизмов кровообращения [3]. Особое место занимают дисгормональные флебопатии, когда в ответ на прием гормональных препаратов запускаются механизмы заболевания.

Проблема ХВН и флебопатий возникает у пациентов в определенные возрастные этапы жизни либо при наличии ряда физиологических состояний, таких как беременность (гравидарная флебопатия). Отдельное место занимают ятрогенные флебопатии, возникающие у пациентов на фоне приема препаратов, потенцирующих нарушение венозного оттока и способствующих, например, развитию гормониндуцированной флебопатии (ГИФ) и, в конечном итоге, ХВН. Яркими представителями таких препаратов являются эстроген-содержащие гормональные оральные контрацептивы (ГОК) и комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (КОК). Ранее в отечественной литературе уже появлялись сообщения о негативном действии ГОК в развитии дисгормональной флебопатии [2]. Под термином гормониндуцированная флебопатия понимают состояние, когда первые симптомы флебопатии либо ХВН спровоци-

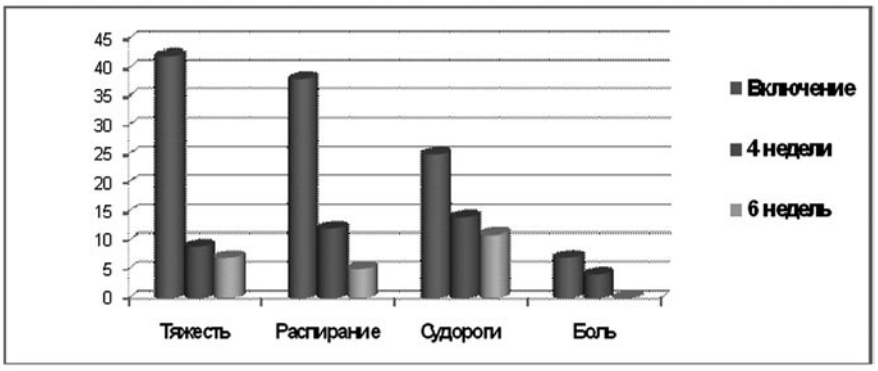


**Рис.1. Динамика купирования субъективных симптомов ХВН на базе визуально-аналоговой шкалы.**

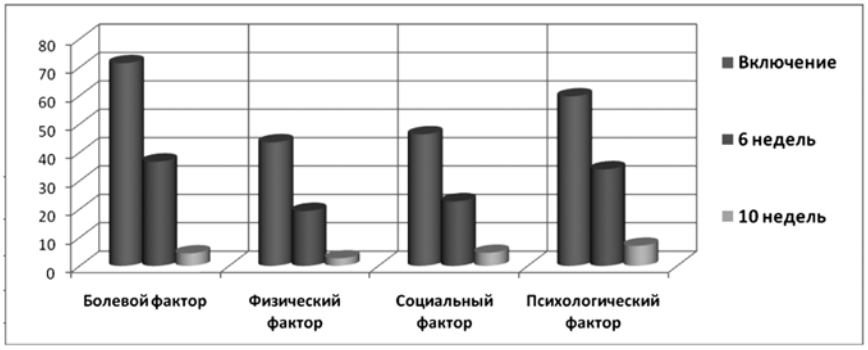


**Рис.2. Динамика показателей ограничения качества жизни до и после терапии препаратом Антистакс®.**

рованы длительным (более 3 мес.) приемом КОК/ГОК или возникают на фоне заместительной гормонотерапии (ЗГТ) у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы [10]. Патогенетическое «флебоагрессивное» действие препаратов группы КОК объясняется рядом ангиотропных эффектов половых гормонов. Так, в частности, эстрогены и прогестерон способствуют дегенеративным изменениям в сосудистой стенке, приводя к развитию вазодилатации и флебосклероза [12]. Эстрогены в свою очередь стимулируют гипертрофию интимы и медии в венозной стенке и вызывают десквамацию эндотелия. Прогестерон приводит к деградации коллагеновых и эластиновых волокон венозной стенки, запуская процесс дестабилизации и приводя к развитию ее несостоятельности, т.е. флебопатии [1]. Кроме флеботропного действия эстрогенов, особенно у пациенток в период мено- и постменопаузы, на фоне физиологических инволютивных изменений в репродуктивной сфере и системном гомеостазе важное значение, потенцирующее развитие ХВН, имеет ряд изменений в системе гемостаза: наклонность к гиперкоагуляции (гиперпродукция фибриногена, фактора VIIa), усиление тромбогенности эндотелия за счет пристеночной гиперагрегации тромбоцитов, угнетение фибринолиза (избыток PAI-1), истощение резерва плазминогена, что способствует венозному микротромбозу, наличие дисметаболических процессов в печени. Венозная стенка в менопаузе характеризуется повышенной проницаемостью, что провоцирует развитие интерстициального отека. Кроме этого у 15-20% людей старше 50 лет имеет место гипергомоцистеинемия, способствующая развитию венозных тромбозов. Важное патологическое значение в этот возрастной период имеет развитие менопаузального метаболического синдрома, заключающегося в системной перестройке нейрогуморальной регуляции с развитием вторичной инсулинорезистентности и дислипопротеинемии. При этом выявляются признаки системной эндотелиальной дисфункции: повышение гомоцистеина, эндотелина-1, тромбоксана-$A_2$; снижение продукции соматотропина и ИПФР-1, синтеза оксида азота (NO) и простациклина в эндотелии, потенцирующие развитие системного эндотелиоза [11].

Основными симптомами ГИФ являются вечерний отек голени (т.н. «симптом сапога»), чувство тяжести и распирания в голенях при длительном неподвижном ортостазе, боль и ночные судороги.

Проблема профилактики и лечения ГИФ у женщин в менопаузе, находящихся на заместительной гормонотерапии, является новой и до конца нерешенной в ангиофлебологии. Экстракт листьев красного винограда содержит фармакологически активные флавоноиды, основными из которых являются кверцетин–глюкуронид и изокверцетин. Препарат Антистакс оказывает защитное действие на эндотелий сосудов (стабилизируя мембраны) и увеличивает эластичность сосудов (нормализуя сосудистую проницаемость). Снижение проницаемости сосудистой стенки для плазмы, белков замедляет образование отеков и уменьшает уже существующие отеки [7]. Кроме того, подтверждено уменьшение субъективных симптомов ХВН [2,9]. Ранее были описаны эффекты экстрактов красных листьев винограда (Антистакс) у молодых пациентов, принимавших ГОК/КОК. Применение производных изокверцетина у женщин в постменопаузе не проводилось, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности и переносимости препарата “Антистакс” в купировании симптомов гормониндуцированной флебопатии нижних конечностей на фоне проведения заместительной гормонотерапии у женщин в период менопаузы.

**Материал и методы.** 45 женщинам в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст 61±15 лет) с проявлениями ХВН 2-4-го класса по классификации CEAP проведена монотерапия препаратом “Антистакс”. Критериями включения пациенток в исследование являлись: прием эстроген-прогестиновых препаратов ЗГТ – ливиал, анжелик, черозетта, фемостон, овестин и др. более 4 месяцев, преимущественно сидячая работа или образ жизни и наличие симптомов флебопатии длительностью не менее 3 месяцев.

Дизайн исследования: Антистакс назначали в дозе 2 капсулы в сутки (360 мг изокверцетина). Общая длительность приёма – 75 дней, кратность приема – 25 дней (3 курса в течение 3 месяцев) с перерывом между курсами 5-7 дней. Проводились еженедельные контрольные осмотры, а также осмотр через 1 месяц после окончания лечения. Эластическая компрессия не применялась.

Выраженность субъективных симптомов ХВН оценивалась в начале, на 30-й, 50-й и 70-й день терапии с использованием визуально-аналоговой шкалы, включающей оценку степени выраженности следующих симптомов: тяжесть, распирание, судороги, боль. Оценка качества жизни проводилось по шкале CIVIQ 2, учитывающей бо-

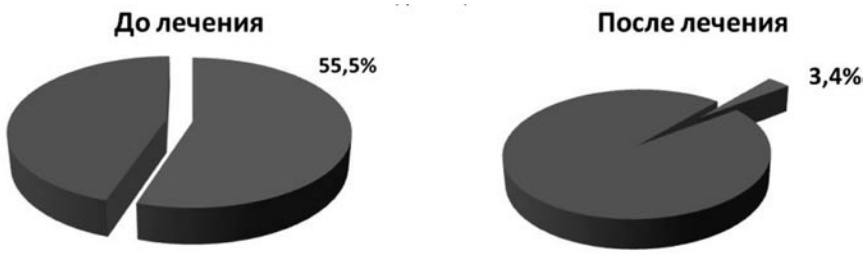


**Рис.3. Суммарный показатель по шкале CIVIQ 2 до и после лечения.**

**До лечения**

**Через 3 месяца лечения**

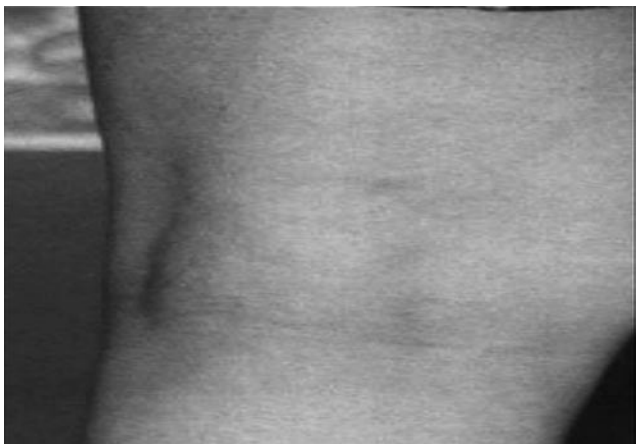

**Рис. 4. Внешний вид нижних конечностей у пациенток до и после приема препарата «Антистакс» (исчезновение ретикулярной венозной сеточки).**

левой, физический, социальный и психологический факторы [8]. Динамику отечного синдрома оценивали путем определения маллеолярного объема прибором Leg-O-Meter.

**Результаты.** До назначения препарата Антистакс 38 женщин, принимавших более 4 месяцев заместительную терапию эстрогенами, отмечали жалобы на тяжесть и распирание в области голеней (симптом «гудящих или беспокойных ног»), судороги, боль, тяжесть в ногах. Динамика уменьшения интенсивности указанных симптомов ХВН была статистически достоверной и представлена на рисунке 1. Чувство тяжести и распирания у пациенток начало уменьшаться уже через 10 дней и практически исчезло к 6 неделе терапии Антистаксом. К концу 4 недели лечения препаратом вечерние отеки исчезли у 33 (73,3%) пациенток, а у оставшихся 12 – существенно уменьшилась выраженность отечного компонента. К концу 6 недели наблюдения отеки сохранялись лишь у 5 (11,1%) обследованных.

К началу 4 недели приема препарата существенно уменьшилась интенсивность болевого синдрома, а к концу 6 недели приема Антистакса этот синдром был полностью купирован. Наименьшее воздействие препарата отмечалось на ночные судороги. К концу 6 недели приема имевшийся более чем у половины (55,6%) судорожный компонент у 14 пациентов (31,1%) уменьшился незначительно, а у 11 женщин (24,4%) сохранялся, что связывалось с ограниченным воздействием препарата на мышечную контрактильную активность и судорожный синдром.

Объективным показателем эффективности проводимой терапии служил маллеолярный объем. Было отмечено его уменьшение к концу 4-й недели терапии “Антистаксом” у 27 (60%) пациентов в среднем на 1,7 см или с 235,1±4,7 до 218,5±3,7 мм ($p<0,01$), у 12 (26,7%) больных – с 232,7±2,6 до 219,4±4,2 мм или на 1,3 см и у 6 (13,3%) женщин динамика уменьшения отсутствовала либо была незначительной (менее 1,0 см) ($p>0,2$).

При субъективной оценке эффективности препарата 42 (93,3%) пациентки оценили результат лечения препаратом «Антистакс» как хороший, две (4,4%) женщины как удовлетворительный и одна обследованная (2,2%) от приема лекарства не отметила позитивного эффекта.

Важным в плане оценки эффективности использования изокверцетинов у пациенток, принимающих препараты ЗГТ, является оценка качества жизни. На рисунке 2 представлена динамическая оценка качества жизни у пациентов до начала терапии и через 10 недель применения производных изокверцетина (Антистакса), а на рисунке 3 – суммарный показатель оценки качества жизни пациенток, согласно современной шкале оценки CIVIQ2.

Побочные действия за период лечения наблюдали лишь у трех пациенток, отметивших диспепсию в виде незначительной изжоги и гастралгии в первые два дня лечения, которая исчезла самостоятельно, не потребовав отмены препарата. В ходе наблюдения не было отмечено аллергических реакций на компоненты препарата. Отмечено удобство однократного приема (2 капсулы утром), кроме того использование препарата оправдано фармако-экономическими аспектами: стоимость 100 капсул дешевле 2 стандартов по 50 капсул, что определяет экономическую рентабельность длительного курса терапии Антистаксом. Прием препарата Антистакс на фоне ЗГТ и дополнительного включения в программу терапии корректоров липидно-углеводного баланса (сиофор, статины) после 3 месяцев приема приводил к значительному нивелированию симптомов менопаузального метаболического синдрома.

После терапии венотониками группы изокверцетина у женщин в менопаузе существенно уменьшалась интенсивность ретикулярной венозной сеточки и практически полностью исчезал отек на поверхности голеней – купировался так называемый «симптом сапога» (рис.4).

**Заключение.** Терапия препаратом Антистакс в дозе 360 мг в сутки общим курсом 75 дней (3 курсовых приема по 25 дней в течение квартала) приводит к уменьшению симптомов ХВН у пациенток с дисгормональной флебопатией, возникающей в период пери- и постменопаузы на фоне приема с заместительной целью эстроген-гестагенсодержащих гормональных препаратов: нивелируется отек нижних конечностей, достоверно уменьшается интенсивность субъективных симптомов, особенно боли и чувства распирания, вероятно, за счет улучшения тонико-эластических свойств венозной стенки и нормализации флебогемодинамики. Таким образом, антистакс является удобным в применении и эффективным препаратом для профилактики и лечения гормониндуцированной флебопатии, особенно на начальных этапах у пациенток, принимающих гормоны в менопаузе.

**Литература**

1. Богачев, В.Ю. Гормоноиндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии / В.Ю. Богачев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т.8. - №3. - С. 50-54.
2. Иванов, Е.В. 2007 Антистакс в лечении гормоноиндуцированной флебопатии нижних конечностей / Е.В. Иванов // Матер. XII Российский Национальный Конгресс "Человек и лекарство". – Москва, 2007. – http://medi.ru/doc/250903.htm.
3. Кириенко, А.И. Амбулаторная ангиология / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, В.М. Кошкин. – М.: Литтерра, 2007. – 328 с.
4. Савельев, В.С. Флебология / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко [и др.]. – М.: Медицина, 2001.
5. Шевченко, Ю.Л. Основы клинической флебологии / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.И. Лыткин – М.: Медицина, 2005.
6. Cheatle T.R., The drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration. In: Microcirculation in venous disease / T.R. Cheatle, G.M. Mc Mullin, G.T. Watkin // 2nd ed. Austin, Landes Bioscience, 1998. – P. 205–223.
7. Huk, I. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study / I. Huk, V. Brovkovich, I. Nanobashvili [et al.] // Br Heart J., 1996. – Vol.85. – №8. – P. 1080-1085.
8. Launois, R. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) / R. Launois, J. Reboul-Marty, B. Henry // Qual. Life Res. – 1996. – Vol.5. – №6. – P. 539-554.
9. Mey, C. Противоотечное действие экстракта красных листьев винограда (Антистакс®) при хронической венозной недостаточности. Замечания с точки зрения медицины, основанной на доказательствах / C. Mey // FortschrMed. – 2000. – Vol.118. – №3. – P. 125–133.
10. Ramelet, A.A. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution / A.A. Ramelet, M.R Boisseau, C. Allegra [et al.] // Clin Hemorheol Microcirc. – 2005. – Vol.33. – №4. – P. 309-319.
11. Spencer, C.P. Is there a menopause metabolic syndrome? / C.P. Spencer, I.F. Godsland, C. Stevenson // Gynecol. Endocrinol. – 1997. – Vol.11. – P. 341-355.
12. Stevenson, J.C. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules / J.C. Stevenson, U. Gaspard [et al.] // Climacteric. – 1998. – Vol.1. – №1. – P. 12-17.


## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУХОГО ЭКСТРАКТА КРАСНЫХ ЛИСТЬЕВ ВИНОГРАДА (АНТИСТАКС®) В ЛЕЧЕНИИ ДИСГОРМОНАЛЬНОЙ ФЛЕБОПАТИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

**В.Г. СТУРОВ, С.Я. АНМУТ, Я.В. НОВИКОВА**

Проведена оценка клинической эффективности и переносимости сухого экстракта красных листьев винограда (препарата антистакс) в купировании симптомов гормониндуцированной флебопатии нижних конечностей на фоне проведения заместительной гормонотерапии у 45 женщин в возрасте от 47 до 76 лет. Установлено уменьшение выраженности симптомов хронической венозной недостаточности – болей, чувства распирания, отёка, улучшение психологического состояния пациенток, что свидетельствует об эффективности антистакса для лечения и профилактики гормониндуцированной флебопатии у женщин, получающих заместительную гормональную терапию в менопаузе.

**Ключевые слова:** флебопатия, менопауза, гормональная терапия, экстракт красных листьев винограда

## EFFICIENCY OF DRY EXTRACT OF THE GRAPES RED LEAVES (ANTISTAKS ®) IN TREATMENT OF DISHORMONAL PHLEBOPATHY IN WOMEN AT MENOPAUSE ON THE BACKGROUND OF REPLACEABLE HORMONAL THERAPY

**STUROV V.G., ANMUT S.YA., NOVIKOVA YA.V.**

The estimation of clinical efficiency and grapes red leaves dry extract tolerance (ANTISTAKS ® preparation) in controlling the symptoms of lower extremity hormone-induced phlebopathy on the background of replaceable hormonal therapy in 45 women in the age of 47-76 years is carried out. Reduction of expressiveness of chronic venous insufficiency symptoms - pains, feeling of swelling, edema, improvement of psychological patients' condition, that testifies to efficiency of ANTISTAKS for treatment and prophylactic of hormone-induced phlebopathy in women receiving replaceable hormonal therapy at menopause is established.

**Key words:** phlebopathy, menopause, hormonal therapy, an extract of grapes red leaves

© Е.И. Еременко, 2008
УДК 576.8.078:579.841.31

# ГРУППА БАКТЕРИЙ «BACILLUS CEREUS» - ПРОБЛЕМЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ И ТАКСОНОМИИ

**Е.И. Еременко**
**Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт**

***Bacillus anthracis, B. cereus, B. mycoides, B. pseudomycoides, B. thuringiensis и B. weihenstephanensis* составляют таксономическую группу «Bacillus cereus». У них много общих морфологических свойств, высокая гомология и сходная организация геномов, отличающаяся относительно низким содержанием ГЦ-пар и наличием больших плазмид, способных в эксперименте к меж - и внутривидовой передаче. Эти шесть видов бацилл нелегко различить на основе фенотипических и генетических особенностей [25, 41, 44]. Они занимают общие экологические ниши, а пять из них оказывают существенное влияние на здоровье и деятельность человека [8].**

*B. anthracis* – возбудитель сибирской язвы у людей и животных и один из самых опасных агентов биологического оружия и терроризма [17, 28]. Плазмиды pXO1 и pXO2 сибиреязвенного микроба кодируют компоненты двух экзотоксинов – отечный фактор (ОФ), летальный фактор (ЛФ) и протективный антиген (ПА), а также капсулу, являющихся основными факторами патогенности [29, 16].

*B. cereus*, продуцирующий энтеротоксин и рвотный токсин, вызывает пищевые интоксикации, а также ряд оппортунистических инфекций у пациентов с иммунодефицитными состояниями [21]. Несколько крупных плазмид ассоциированы с продукцией рвотного токсина, патогенностью штаммов, выделенных из периодонта [37] устойчивостью к ртути и способностью к мобилизации [6].

*B. thuringiensis* в процессе споруляции синтезирует параспоральный кристаллический энтомоцидный токсин и является патогеном насекомых. Он широко используется как средство биологической защиты посевов от вредителей [40]. Продукция токсина, конъюгативность и способность к мобилизации других плазмид связаны с функцией ряда крупных плазмид *B. thuringiensis* [45, 39, 5].

B. weihenstephanensis, психротолерантная бактерия, недавно выделенная в отдельный вид, часто обнаруживается в пастеризованном молоке, и, вероятно, вызывает порчу продуктов [46].

*B. mycoides* обнаруживается в ассоциации с корнями хвойных деревьев и способствует их росту [33].

Особенно близки *B. anthracis, B. cereus и B. thuringiensis*, что дало основание для проведения, начиная с 2003 года, 3-х объединенных международных конференций и семинаров по сибирской язве и молекулярной биологии этих бактерий, которые ранее проходили независимо друг от друга. Произошедшее объединение свидетельствует о реальности существования и актуальности общих для трех бацилл проблем. Вопросы, обсуждаемые на этих форумах, связаны с накоплением новых экспериментальных данных о геномике, протеомике, эпидемиологии и экологии, токсинах, взаимодействии «патоген-хозяин», развитии бактерий, регуляции генов, разработке вакцин и средств терапии. Прогресс исследований таков, что заставляет задуматься о пересмотре некоторых устоявшихся представлений, касающихся, в частности, эволюции, идентификации и таксономии этих микроорганизмов.

**Экология и геномика.** Все представители группы *«Bacillus cereus»* имеют общую среду обитания. B. cereus в изобилии населяет почву и колонизирует корни растений, оказывая глубокое воздействие на структуру микробного сообщества [15]. Некоторые штаммы B. cereus являются антагонистами патогенных протистов растений – оомицетов. Штаммы с такой активностью вырабатывают новый необычный антибиотик цвиттермицин А, угнетающий рост протистов и некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий [42]. В дополнение к широкой антибактериальной активности цвиттермицин А действует также как мощный синергист токсина B. thuringiensis [30]. Геномный анализ ассоциированных с растениями штаммов B. cereus показывает, что они значительно отличаются от штаммов, вызывающих пищевые токсикоинфекции и могут составлять отдельный филогенетический кластер [20].

Замкнутый, повторяющийся жизненный цикл сибиреязвенного микроба складывается из длительного пребывания в почве в виде спор, активного размножения в организме чувствительных животных, которые заражаются при контакте с контаминированной спорами почвой во время выпаса и повторного попадания в почву с выделениями больных животных, при разделке их туш и захоронении трупов [17, 2].

Ризосфера почвы может поддерживать рост *B.anthracis*, а смешанные культуры штаммов могут обмениваться генетическими маркерами [23]. Независимо от того, имеет ли значение рост в почве для накопления вирулентных спор, очевидно, что в процессе вегетирования появляется возможность для переноса генов и, вероятно, для создания новых патогенных штаммов.

Исследование с использованием ПЦР 15000 образцов почвы и воздуха естественного происхождения, собранных в пределах США, выявило присутствие членов группы *«Bacillus cereus»* в пробах и нуклеотидные последовательности, очень схожие с таковыми возбудителя сибирской язвы. Близкие «родственники» *B. anthracis*, широко распространенные в окружающей среде, не вызывали сибирской язвы, но легко могли быть ошибочно приняты за истинный сибиреязвенный микроб при индикации [23].

Об их генетическом родстве также свидетельствует почти 100 %-процентная гомология хромосомной ДНК по результатам гибридизационного анализа [43, 22], сравнительного анализа 16S рРНК [3] , 23S рРНК [4] и 16S-23S спейсерных областей [7, 18].

Описаны изоляты *B. cereus*, несущие факторы вирулентности *B. anthracis* [9, 21]. Эти штаммы ассоциировались с тяжелой и даже фатальной инфекцией у пациентов без явных условий для ее развития. Один из четырех независимо выделенных штаммов B. cereus содержал плазмиду pXO1, почти идентичную плазмиде *B. anthracis*. Из этих сообщений становится очевидным, что «классические» гены B. anthracis не ограничиваются в своем распространении основным кластером *B. anthracis*. В большинстве случаев подобные штаммы могут быть филогенетически независимы от B. anthracis и формироваться в результате акта горизонтальной передачи генов. В одном из описанных случаев вполне возможно, что плазмида pXO1 была передана из основного кластера *B. anthracis* в родственный B. cereus, который, вероятно, стал более вирулентным, чем это обычно присуще патогенным *B. cereus*.

Большие плазмиды бацилл группы «Bacillus cereus» имеют много общего. Плазмиды pXO1 и pXO2 B. anthracis несут гены, ответственные за синтез основных факторов патогенности – токсинов и капсулы. Плазмида *B. thuringiensis* pAW63 близка плазмиде pXO2 [45], другие плазмиды этих бацилл имеют больше всего сходства с плазмидой pXO1 B. anthracis [38]. Приводятся аргументы в пользу существования консервативного генетического пула в пределах группы *«Bacillus cereus»*, так как исследованные плазмиды обнаруживают сходную структуру – «спинной хребет», единый для них и других плазмид, обнаруживаемых у патогенов этой группы. Многие исследователи соглашаются в том, что может быть и хромосомный элемент, необходимый для сохранения и стабильности этих плазмид. Хотя существует значительное разнообразие и фенотипическая вариабельность, зависящие от содержания плазмид, присутствует консервативный генетический элемент, имеющий ограниченное распространение только в пределах группы. Возможными функциями плазмидных генов может быть осуществление конъюгативных свойств, которые предстоит подтвердить и изучить. Предполагаемый механизм репликации этих плазмид имеет хромосомный компонент.

Поскольку патогенность трех близких видов – *B. anthracis, B. cereus и B. Thuringiensis* определяется прежде всего их плазмидным составом, важно изучить эволюцию этих имеющих общий «скелет» плазмид. В поисках pXO1-подобных плазмид B. anthracis среди 69 штаммов *B. cereus и B. thuringiensis* определили наличие шести консервативных плазмидных генов, которые обнаружились у 23 из них. Мультилокусное секвенирование (MLST) и филогенетический анализ показали, что их эволюция не происходит в русле эволюции хромосомы, не совпадает с ней и отличается иной скоростью. В общем, они эволюционируют быстрее, чем хромосомные «гены домашнего хозяйства» [25].

**Фенотипическая и генотипическая идентификация.** Устоявшиеся схемы идентификации бацилл опираются на характерные фенотипические признаки и генетические особенности. В основе фенотипической идентификации сибиреязвенного микроба и дифференциации его от других бацилл группы *«Bacillus cereus»* лежат способность к образованию in vivo и in vitro при культивировании на питательных средах, содержащих бикарбонат, в атмосфере с 5-50% $CO_2$, капсулы из поли-D-глутаминовой кислоты и двух экзотоксинов, факторов, определяющих его патогенность для широкого спектра хозяев-млекопитающих, чувствительность к пенициллину и сибиреязвенным бактериофагам, отсутствие β-гемолиза на кровяном агаре, активности щелочной фосфатазы и подвижности [17, 28].

Генетическая идентификация сибиреязвенного микроба основывается на определении наличия плазмид, генов капсуло- и токсинообразования, а также нескольких специфических хромосомных маркеров [32, 17, 28, 35, 36].

Несмотря на существование вполне очевидных различий между бациллами, накапливается все больше данных о том, что ни одно из них не является абсолютным и определяющим. Так, сравнительный сиквенс их геномов обнаружил, что гены всех хромосомных факторов, не проявляющих активности у *B. anthracis,* тем не менее присутствуют в его геноме, а отсутствие их экспрессии может быть следствием единственной мутации в регуляторном элементе *plc*R. Восстановление функции PlcR приводит к синтезу сибиреязвенным микробом ряда экзопродуктов, таких как энтеротоксин, различные протеазы и фосфолипазы, обычно вырабатываемых B. cereus. Напротив, ΔPlcR–вариант B. cereus, утрачивает способность к их продукции [34].

**Атипичные штаммы, межвидовая дифференциация и таксономия.** Штаммы сибиреязвенного микроба, лишенные одной или обеих плазмид, можно выделить из объектов окружающей среды, реже встречаются изоляты от людей и животных. В результате исследования большой коллекции штаммов в CDC (Atlanta, GA, USA) выяснилось, что в процессе длительного хранения культур на скошенном агаре под слоем масла с высокой частотой происходит утрата одной или обеих плазмид [13]. Штаммы, лишенные плазмид, утрачивают вирулентность, что нашло отражение в названии одной из статей, посвященных изучению таких штаммов: *«Bacillus anthracis but Not Always Anthrax»* (Сибиреязвенный микроб, но не всегда сибирская язва) [44]. По нашим данным, атипичных штаммов с такими и иными, отличающимися от типового штамма характеристиками, может быть около 10%. Как раз они являются трудными объектами для идентификации, так как лишены некоторых опорных признаков, позволяющих дифференцировать их от близкородственных бацилл группы *«Bacillus cereus»* [14, 1].

Чувствительность к фагу «Гамма» используется для различения *B. anthracis* и других бацилл группы. Большинство штаммов *B. anthracis* лизируется этим фагом, тогда как большинство *B. cereus и B. thuringiensis* к нему не чувствительно. В эксперименте был идентифицирован бактериальный белок GamR, необходимый для адгезии фага «Гамма». Он ковалентно закрепляется на пептидогликановом слое клеточной стенки при участии фермента сортазы [11]. Очевидно, специфичность фага «Гамма» обеспечивается функцией гена *gam*R. Редко встречающиеся штаммы *B. cereus*, чувствительные к фагу, имеют гены с высокой степенью сходства с геном *gam*R.

В противоположность фенотипическим различи-

ям, результаты мультилокусного электрофореза ферментов и анализа нуклеотидных последовательностей девяти хромосомных генов указывают на то, что *B. anthracis* следует рассматривать как потомка B. cereus. Такое определение является не только формальным вопросом таксономии, но и может иметь последствия в связи с вирулентостью и потенциальным горизонтальным переносом генов в пределах группы *«Bacillus cereus»* [19].

С целью выяснить, могут ли стандартные тесты - микробиологическая идентификация и анализ методом ПЦР с видоспецифическими праймерами давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты, изучили 23 изолята *Bacillus spp.*, при исследовании которых этими методами были получены противоречивые данные [10]. Для этого использовали наряду со стандартным протоколом мультилокусный анализ вариабельных областей генома с тандемными повторами (MLVA) и MLST. Шесть штаммов, положительно реагирующих в мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, но устойчивых к фагу «Гамма», по результатам MLVA были идентифицированы как фагорезистентные штаммы *B. anthracis*. 17 изолятов были ПЦР-негативны, но лизировались фагом «Гамма» и охарактеризованы как необычные фагочувствительные изоляты B. cereus, близкие между собой и B. anthracis. У одного из фагочувствительных подвижных B. cereus амплифицировались все шесть хромосомных MLVA-локусов и по результатам филогенетического анализа на основе MLST этот штамм попадал в один кластер с B. anthracis. Авторы приходят к заключению, что MLVA и MLST могут помочь в определении тех изолятов, при исследовании которых обычными методами идентификации нельзя подтвердить или исключить их принадлежность к *B. anthracis*. Они подчеркнули также важность использования набора тестов при идентификации B. anthracis так как, полагаясь только на один тест, можно столкнуться с проблемами, связанными с вариабельной природой микроба. В наших исследованиях также показана возможность использования MLVA для дифференциации сибиреязвенного микроба от B. cereus и других бацилл [1].

Отдельные сообщения свидетельствуют о том, что результаты даже нескольких предварительных идентификационных тестов не всегда могут быть надежными. Так, в гемокультуре, полученной от больной с перекрутом яичника, была обнаружена неподвижная негемолитическая палочка по этим признакам похожая на сибиреязвенный микроб, что послужило основанием для назначения массивной антибиотикотерапии. Дальнейшее исследование показало, что культура также положительно реагировала в реакции прямой иммунофлуоресценции (РПИФ) с флуоресцеин-мечеными моноклональными антителами к капсуле B. anthracis. Тем не менее она была отнесена к не сибиреязвенной так как не лизировалась фагом «Гамма», давала отрицательный результат в РПИФ с моноклональными антителами к клеточной стенке сибиреязвенного микроба, и окончательно идентифицирована как *B. megaterium* [12].

Недавняя дискуссионная статья с названием «Anthrax, but Not Bacillus anthracis?» (Сибирская язва, но не сибиреязвенный микроб?) [31] появилась после опубликования нескольких работ, в которых описаны штаммы с характеристиками, не свойственными сибиреязвенному микробу, послужившие причиной внезапной гибели обезьян в Африке от инфекции, весьма похожей на сибирскую язву [27, 26, 24]. Эти штаммы были выделены в труднодоступных вечнозеленых тропических лесах Камеруна и Кот-д'Ивуара от шимпанзе и горилл. Изоляты отличались подвижностью, устойчивостью к пенициллину и бактериофагу «Гамма», продуцировали капсулу независимо от $CO_2$ и бикарбоната, секретировали в культуральный супернатант ПА и ЛФ. Они имели плазмиды капсуло- и токсинообразования с размерами, соответствующими плазмидам pXO1 и pXO2 B. anthracis. Филогенетический анализ на основе данных MLVA обнаружил их принадлежность к новому кластеру F B. anthracis, однако по результатам MLST эти штаммы были близки к типичным штаммам B. anthracis и двум высоковирулентным изолятам B. cereus и B. thuringiensis. Авторы предположили, что открытые ими штаммы имеют общего предшественника с классическими B. anthracis, или что они появились недавно в результате передачи плазмид B. anthracis в штамм группы B. cereus. В цитируемой статье предложено определять такие штаммы как *B. cereus/B.anthracis sensu lato*, т.е. в широком смысле, в отличие от «классических» штаммов B. anthracis sensu stricto по крайней мере до тех пор, пока не будут твердо установлены их филогенетические связи и фенотипические отличия.

**Заключение.** Вопрос об однозначной идентификации значительного количества штаммов сибиреязвенного микроба как на основе существующих фенотипических тестов, так и с использованием внедряемых молекулярно-генетических методов пока не снят с повестки дня. Успешному решению поставленных проблем будет способствовать комплексный анализ штаммов группы *«Bacillus cereus»*, чье систематическое положение вызывает сомнения, на основе определения наиболее специфичных фенотипических свойств в сочетании с ПЦР с праймерами к нескольким плазмидным и хромосомным локусам, MLVA и MLST.

Работа поддержана грантом РФФИ № 08-04-00895а.

## Литература


1. Рязанова, А.Г. Использование метода многолокусного анализа регионов генома с вариабельным числом тандемных повторов (MLVA) для идентификации атипичных штаммов сибиреязвенного микроба и дифференциации от близкородственных бацилл / А.Г. Рязанова, Е.И. Еременко, О.И. Цыганкова, Е.А Цыганкова // Матер. VII Межгос. науч.-практ. конф. государств-участников СНГ (3-5 октября 2006) / Чрезвычайные ситуации международного значения в общественном здравоохранении в решениях Санкт-Петербургского саммита «группы восьми» и санитарная охрана территорий государств-участников содружества независимых государств.- Оболенск, 2006. - С. 121-122.
2. Черкасский, Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы / Б.Л. Черкасский; Москва ; «ИНТЕРСЭН», 2002. – 384 с. ISBN №5-89834-077-7.
3. Ash C.J. Comparative Analysis of Bacillus anthracis, Bacillus cereus, and Related Species on the Basis of Reverse Transcriptase Sequencing of 16S rRNA / C.J. Ash, A.E. Farrow, M. Dorsch [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. - 1991. - Vol. 41. - P. 343-346.
4. Ash, C.J. Comparative Analysis of 23S Ribosomal RNA Gene Sequences of Bacillus anthracis and Emetic Bacillus cereus Determined by PCR-Direct Sequencing / C.J. Ash, M.D. Collins // FEMS Microbiol. Lett. - 1992. - Vol. 94. - P. 75-80.
5. Battisti, L. Mating System for Transfer of Plasmids Among Bacillus anthracis, Bacillus cereus, and Bacillus thuringiensis / L. Battisti, B.D. Green, C.B. Thorne // J. Bacteriol. - 1985. - Vol. 162. - № 2. - P. 543-550.
6. Belliveau, B.H. Mercury Resistance Determined by a Self-Transmissible Plasmid in Bacillus cereus 5 / B.H. Belliveau, J.T. Trevors // Biol Met. –1990.- Vol.3. – № (3-4). – P. 188-96.
7. Bourque, S.N. Comparative Analysis of the 16S to 23S Ribosomal Intergenic Spacer Sequences of Bacillus thuringiensis Strains and Subspecies and of Closely Related Species / S.N. Bourque, J.R. Valero, M.C. Lavoie, R.C. Levesque //

Appl. Environ. Microbiol. - 1995. - Vol. 61. - P. 1623-1626.
8. Cherif, A. Bacillus anthracis Diverges from Related Clades of the Bacillus cereus Group in 16S-23S Ribosomal DNA Intergenic Transcribed Spacers Containing tRNA Genes / A. Cherif, S. Borin, A.A. Rizzi [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2003. - Vol. 69. - № 1. - P. 33–40.
9. Cheung, D.T.L. Characterization of a Bacillus anthracis Isolate Causing a Rare Case of Fatal anthrax in a 2-Year-Old Boy from Hong Kong / D.T.L. Cheung, K.M. Kam, K.L. Hau, [et al.] // 2005. - J. Clin. Microbiol. - Vol. 43. – P. 1992–1994.
10. Chung, K. M. Molecular Approaches to Identify and Differentiate Bacillus anthracis From Phenotypically Similar Bacillus Species Isolates / K.M. Chung, J. E. Gee, T. Popovic, A.R. Hoffmaster // BMC Microbiology. – 2006. - 6:22 doi:10.1186/1471-2180-6-22.
11. Davison, S. Identification of the Bacillus anthracis Phage Receptor / S. Davison, E. Couture-Tosi, T. Candela [et al.] // J. Bacteriol. -2005. - Vol. 187. – P. 6742–6749.
12. Dib, E. G. Nonhemolytic, Nonmotile Gram- Positive Rods Indicative of Bacillus anthracis / E.G. Dib, S.A. Dib, D.A. Korkmaz [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 200. - Vol. 9. - №8. – P. 1013-1015.
13. Drobniewski, F.A. Bacillus cereus and Related Species / F.A. Drobniewski // Clin. Microbiol.Rev. - 1993. – Vol. – P. 6:324–338.
14. Eremenko, E.I. Study of Atypical Strains of Bacillus anthracis / E.I. Eremenko, N.P. Buravtseva, O.I. Tsygankova [et al.] // 3rd Internetional Conference on Anthrax. Plymouth, England, 1998. - P. 46.
15. Gilbert, G. S. Use of Cluster and Discriminant Analyses to Compare Rhizosphere Bacterial Communities Following Biological Perturbation / G. S. Gilbert, M. K. Clayton [et al.] // Microb. Ecol. - 1996. – Vol. 32. –P. 123–147.
16. Green, B.D. Demonstration of a Capsule Plasmid in Bacillus anthracis / B.D. Green, L. Battisti, T.M. Koehler [et al.] // Infect. Immun. – 1985 . - Vol. 49. - P. 291-297.
17. Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals. 3rd edition. World Health Organization WHO/EMC/ZDI/98.6, 1998. – 97 p.
18. Harrell, L.J. Genetic Variability of Bacillus anthracis and Related Species / L.J. Harrell, G.L. Andersen, K.H. Wilson // J. Clin. Microbiol. - 1995. - Vol. 33. - №7. - P. 1847-1850.
19. Helgason, E. Bacillus anthracis, Bacillus cereus, and Bacillus thuringiensis- One Species on the Basis of Genetic Evidence / E. Helgason, O. A. Økstad, D. A. Caugant [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2000. - Vol. 66. - № 6. - P. 2627–2630.
20. Hill, K. K. Fluorescent Amplified Fragment Length Polymorphism Analysis of Bacillus anthracis, Bacillus cereus, and Bacillus thuringiensis Isolates / K. K. Hill, L.O Ticknor, R.T. Okinaka [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2004. – Vol. 70. – P. 1068–1080.
21. Hoffmaster, A.R. Identification of Anthrax Toxin Genes in a Bacillus cereus Associated with an Illness Resembling Inhalation Anthrax / A.R. Hoffmaster, J. Ravel, D.A. Rasko [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2004. – Vol. 101. P. 8449–8454.
22. Kaneko, T. Deoxyribonucleic Acid Relatedness Between Bacillus anthracis, Bacillus cereus and Bacillus thuringiensis / T. Kaneko, R. Mozaki, K. Aizawa // Microbiol. Immunol. - 1978. -Vol. 22. - P. 639-641.
23. Keim, P. Meeting Review - The International Bacillus anthracis, B. cereus, and B. thuringiensis Conference, “Bacillus-ACT05” / P. Keim, M. Mock, J. Young, T. M. Koehler // J. Bacteriol. – 2006. - Vol. 188. - № 10. - P. 3433–3441.
24. Klee, S. Characterization of Bacillus anthracis-Like Bacteria Isolated from Wild Great Apes from Côte d’Ivoire and Cameroon / S. Klee, M. Ozel, B. Appel, C. Boesch, H. Ellerbrok, D. Jacob, G. Holland, F. H. Leendertz, G. Pauli, R. Grunow H. Nattermann // J. Bacteriol. – 2006. - Vol. 188. - № 15. - P. 5333–5344.
25. Klevan, A. Evolution of pXO1 Backbone in the Bacillus cereus Group of Bacteria / A. Klevan, E. Helgason, N.J. Tourasse, A.-B. Kølsto // Abstract book / Bacillus – ACT 2007 – International Conference on Bacillus anthracis, B. cereus and B. thuringiensis- Oslo, Norway, 2007. – P. 93.
26. Leendertz, F.H. A New Bacillus Anthracis Found in Wild Chimpanzees and a Gorilla From West and Central Africa / F.H. Leendertz, S. Yumlu, G. Pauli, C. Boesch, E. Couacy-Hymann [et al.] // PLoS Pathog, 2006. – Vol.2(1). – P. 8.
27. Leendertz, F.H. Anthrax kills wild chimpanzees in a tropical rainforest / F.H. Leendertz, H. Ellerbrok, C. Boesch [et al.] // Nature. - 2004 – Vol. 430(6998). - P. 451-452.
28. Manual for Laboratory Diagnosis of Anthrax. World Health Organization / 2003.- 67 p.
29. Mikesell, P. Evidence for Plasmid-mediated Toxin Production in Bacillus anthracis / P. Mikesell, B.E. Ivins, J.D. Ristroph, T.M. Dreier // Infect. Immun.- 1983. -Vol. 39. - P.371-376.
30. Nair, J. R. Cloning and Partial Characterization of Zwittermicin A Resistance Gene Cluster from Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki Strain HD1G // J. R. Nair, J. R. Narasimman, V. Sekar // J. Appl. Microbiol. - 2004. –Vol. 97. – P. 495–503.
31. Okinaka, R., Pearson, T., Keim P. (2006) Anthrax, but not Bacillus anthracis? PLoS Pathog 2(11): e122.i:10.1371/journal.ppat.0020122.
32. Patra, G. Molecular Characterization of Bacillus Strains Involved in Outbreaks of Anthrax in France in 1997 / G. Patra, J. Vaissaire, M. Weber-Levy [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1998. – Vol. 36. – P. 3412–3414.
33. Petersen, D. J. Use of Species- and Strain-specific PCR Primers for Identification of Conifer Root-associated Bacillus spp. / D. J. Petersen, M. Shishido, F.B. Holl, C.P. Chanway // 1995. - FEMS Microbiol. Lett. – Vol. 133. – P. 71–76.
34. Pomerantseva, O.M. How Bacillus Cereus Could Be Bacillus Anthracis and Vice Versa / O.M. Pomerantseva, A.P. Pomerantsev, S. Goldman, [et al.] // Abstract book / Bacillus – ACT 2007 – International Conference on Bacillus anthracis, B. cereus and B. thuringiensis- Oslo, Norway, 2007 – P. 94
35. Radnedge, L. Genome Differences that Distinguish Bacillus anthracis from Bacillus cereus and Bacillus thuringiensis // L. Radnedge, P.G. Agron, K.K. Hill [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. - 2003. - Vol. 69. - № 5. - P. 2755-2764.
36. Ramisse, V. Identification and Characterization of Bacillus anthracis by Multiplex PCR Analysis of Sequences on Plasmids pXO1 and pXO2 and Chromosomal DNA / V. Ramisse, G. Patra, H. Garringue [et al.] // FEMS Microbiol. Lett. - 1996. - Vol. 145. - P. 9-16.
37. Rasko, D. A. Complete Sequence Analysis of Novel Plasmids from Emetic and Periodontal Bacillus cereus Isolates Reveals a Common Evolutionary History among the B. cereus-Group Plasmids, Including Bacillus anthracis pXO1 / D. A. Rasko, M. J. Rosovitz, O. A. Økstad, [et al.] // J. Bacteriol. – 2007. - Vol. 189. - № 1. - P. 52–64.
38. Rasko, D. A. Genomics of the Bacillus cereus Group of Organisms / D. A. Rasko, M. R. Altherr, C. S. Han, J. Ravel // FEMS Microbiol. Rev. - 2005. –Vol. 29. - P. 303–329.
39. Reddy, A. Identification of Self-Transmissible Plasmids in Four Bacillus thuringiensis Subspecies / A. Reddy, L.T. Battisti, C. B. Thorne // J. Bacteriol. – 1987. - Vol. 169. - № 11. - P. 5263-5270.
40. Schnepf, E. Bacillus thuringiensis and Its Pesticidal Crystal Proteins / E. N. Schnepf, J. Crickmore, Van Rie, [et al.] // Microbiol. Mol. Biol. Rev. - 1998. – Vol. 62. – P. 775–806.
41. Schwieger, F. A New Approach to Utilise PCR–Single Strand Conformation Polymorphism for 16S rRNA Gene-Based Microbial Community Analysis / F. Schwieger, C. Tebbe // Appl. Environ. Microbiol. - 1998. – Vol. 64. P. 4870–4876.
42. Silo-Suh, L. A. Target Range of Zwittermicin A, an Aminopolyol Antibiotic from Bacillus Cereus / L. A. Silo-Suh, E. V. Stabb, S. J. Raffel, J. Handelsman // Curr. Microbiol. - 1998. –Vol. 37. - P. 6–11.
43. Somerville, H.J. DNA Competition Experiments Within the Bacillus Cereus Group of Bacilli / H.J. Somerville, M.L. Jones // J. Gen. Microbiol. - 1972. - Vol. 73. - P. 257-261.
44. Turnbull, P. C. Bacillus anthracis but not Always Anthrax / P. C. Turnbull, R. A. Hutson, M. J. Ward, [et al.] // J. Appl. Bacteriol. - 1992. – Vol. 72. - P. 21–28.
45. Van der Auwera, G. A. Conjugative Plasmid pAW63 Brings New Insights into the Genesis of the Bacillus anthracis Virulence Plasmid pXO2 and of the Bacillus thuringiensis Plasmid pBT9727 / G. A. Van der Auwera,. L. Andrup, J. Mahillon // 2005. BMC Genomics 6:103. [Online.] doi:10.1186/1471-2164-6-103.
46. von Stetten, F. Climatic Influence on Mesophilic Bacillus Cereus and Psychrotolerant Bacillus weihenstephanensis Populations in Tropical, Temperate and Alpine Soil / F. von Stetten, R. Mayr, S. Scherer // Environ. Microbiol. - 1999. – Vol. 1. – P. 503–515.

© Коллектив авторов, 2008
УДК 611.664:616-007.61:615

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО И ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДОВ

**С.А. Гаспарян[1], Н.В. Подина[2], О.А. Гондаренко[3]**
**[1] Ставропольская государственная медицинская академия**
**[2] Женская консультация МУЗ поликлиника №1, Ставрополь**
**[3] Женская консультация №1 МУЗ КДП, Ставрополь**

**Значительное место в структуре гинекологических заболеваний занимают гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ). По мнению некоторых авторов, гиперплазией эндометрия страдают 15-40 % женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов [15]. В связи с большой распространенностью и возможностью малигнизации (20-30 %) это заболевание требует поиска эффективных подходов к лечению [17, 24, 25]. Хирургическое вмешательство остается ведущим методом лечения ГПЭ и в последнее время отмечается увеличение хирургической активности [1, 23].**

Вместе с тем за последние годы наметилась тенденция к увеличению числа больных с ГПЭ репродуктивного возраста и произошло «омоложение» контингента оперируемых женщин с сочетанными патологическими процессами матки [13]. Это требует изыскания современных консервативных методов терапии, позволяющих сохранить менструальную и детородную функции. У больных перименопаузального возраста особенности терапии обусловлены наличием климактерического синдрома, опасностью возникновения послеоперационных осложнений, психологических и сексуальных проблем, связанных с хирургическим вмешательством [18].

Методы консервативной терапии ГПЭ достаточно разнообразны. Из многочисленных гормональных препаратов для лечения этого патологического процесса используются производные гестагенов, 19-норстероидов, синтетические эстроген-гестагенные препараты, антигонадотропины, агонисты гонадолиберинов.

Согласно данным Н.М. Подзолковой и И.В. Кузнецовой [10] при использовании синтетических эстроген-гестагенных препаратов для лечения ГПЭ у больных репродуктивного возраста целесообразна схема пролонгированного режима (комбинированный монофазный препарат назначается на 63 дня в непрерывном режиме с последующим 7-дневным перерывом, после которого следует еще один 63-дневный цикл приема). Общая длительность терапии составляет 19 недель. Через 3 месяца после его окончания наличие овуляторного цикла было отмечено у 60% пациенток. Рецидив ГПЭ в течение последующих 4 мес. составил, по данным УЗИ, 6,7%. Увеличение массы тела на 1 кг и более к концу курса отмечено у 23,3% больных. Недостатком пролонгированного режима применения комбинированного монофазного препарата является значительная частота прорывных кровотечений.

О.В. Макаров и соавт. [8] приводят данные лечения ГПЭ в репродуктивном периоде такими препаратами как: дюфастон по 5-10 мг с 16 по 25 день цикла; даназол по 200 мг 2 раза в день в непрерывном режиме; депо-провера и депостат по 200 мг на 14-й и 21-й день цикла или один раз в неделю. Все препараты назначались сроком не менее 4 мес. В перименопаузальном периоде продолжительность терапии и дозы препаратов были больше (как правило, в непрерывном режиме до стойкого прекращения менструации). Длительность лечения всеми препаратами составляла не менее 6 мес., в среднем один год. Наилучшие показатели получены у больных репродуктивного возраста: отсутствие эффекта от лечения или неполный морфологический результат были у 9,5% пациенток, рецидивы за 2,5 года наблюдения составили 2,4% (среди больных перименопаузального возраста 15% и 4% соответственно). Не описано ни одного случая трансформации ГПЭ в более тяжелую форму или в рак эндометрия.

Исследования Н.Д. Гаспарян и соавт. [3] показали, что назначение гормональной терапии синтетическими гестагенами (прогестерон, дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат и норэтистерона ацетат) у больных позднего репродуктивного возраста для лечения ГПЭ по стандартным схемам привело к снижению числа рецидивов до 15,4%, а индивидуальный подбор препаратов с учетом сродства рецепторов прогестерона (РП) эндометрия к гестагенам позволил снизить этот показатель до 6%.

В связи с высоким процентом рецидивирования, частым сочетанием ГПЭ с эндометриозом и лейомиомой матки в настоящее время большое внимание уделяется применению агонистов гонадотропин-ри-

лизинг-гормонов (ГнРГ) [14].

Г.Е. Чернуха и В.П. Сметник приводят данные о применении агонистов ГнРГ при аденоматозе эндометрия у женщин репродуктивного возраста [20]. Лечение получали больные в возрасте 22-39 лет с рецидивирующей ГПЭ и аденоматозом, большинству из которых ранее неоднократно проводилась терапия прогестероном, прогестагенами норстероидного ряда, 17-ОПК. В качестве агониста использовался Золадекс-депо, содержащий 3,6 мг гозерелина, который вводился подкожно со 2-4-го дня цикла с интервалом в 4 нед. в течение 12 недель (3 инъекции). Результаты гистологического исследования соскобов эндометрия после проведенного лечения свидетельствовали об исчезновении аденоматоза у всех пациенток. В 80,9 % случаев отмечалось исчезновение любой формы ГПЭ, у 19% больных отмечен неполный морфологический эффект терапии, поскольку, несмотря на исчезновение аденоматоза, отмечались либо очаговая гиперплазия эндометрия (14,3%), либо мелкие фрагменты гиперплазированного эндометрия с признаками регрессии (4,8%) (данные больные страдали сочетанной патологией – ГПЭ с миомой и аденомиозом). В течение 2-3-х месяцев после последней инъекции у всех пациенток (кроме 2-х с аменореей и внематочной беременностью) отмечено восстановление менструаций.

Были проанализированы результаты гормонотерапии (норколут, дюфастон, 17-ОПК, депо-провера, бусерелин, неместран, синтетические эстроген-гестагены) у больных с ГПЭ и сочетанными гинекологическими заболеваниями в перименопаузе [6]. Гормональное лечение оказалось относительно малоэффективным у больных с ГПЭ без атипии (42,2%). Рецидив чаще всего возникал у больных с миомой матки и аденомиозом. Наибольшей эффективностью (75%), по мнению авторов, обладают агонисты ГнРГ (бусерелин).

В перименопаузе более эффективным препаратом для лечения ГПЭ является диферелин [16], который в дозе 3,75 мг вводился внутримышечно на 4-5 день менструального цикла. У 76% исследуемых через 1 месяц после начала терапии были кровянистые выделения, со 2-го месяца у 98,6 % наступила аменорея. По данным УЗИ к концу 3-го месяца лечения отмечалось уменьшение размеров матки у 81,4% пациенток. М-эхо к концу 3-го месяца лечения уменьшилось на 48,6%, а к 6-му месяцу у 86,4% больных составило 2,5±0,9 мм. Через 6 месяцев при контрольной гистероскопии у 86% пациенток выявлена атрофия эндометрия, подтвержденная патоморфологическим исследованием. Имеются данные [5] о применении данного препарата у больных с атипической гиперплазией эндометрия. По данным цитологического и гистологического исследований биоптатов эндометрия после 3-х месяцев терапии диферелином отмечен полный клинический и морфологический эффект у 86,7% больных. Рецидивов ГПЭ не выявлено в течение 2-х лет последующего наблюдения. В контрольной группе, где применялся препарат 17-ОПК, неэффективным лечение было у 56,2% больных, которым произведена гистерэктомия.

При сочетанной гинекологической патологии (лейомиома матки, эндометриоз и ГПЭ) эффективным и перспективным в качестве самостоятельного и комплексного метода терапии является применение лейпрорелина (Люкрина депо) [7]. Учитывая наличие побочных эффектов агонистов ГнРГ (климактерический синдром, снижение минеральной плотности костной ткани) авторы рекомендуют продолжительность курса лечения 3-6 месяцев и дополнительное назначение add-back-терапии (Мирена и комбинированные оральные контрацептивы с целью профилактики рецидивов у женщин репродуктивного возраста, Фемостон 1/5 в непрерывном режиме у женщин перименопаузального возраста), что совпадает с данными зарубежных авторов [27, 31].

В последнее десятилетие для лечения ГПЭ используется внутриматочная левоноргестрел-содержащая рилизинг-система «Мирена» (ЛНГ ВМС) [12, 22, 26, 28].

A. Perino и соавт. [29], изучая локальное действие ЛНГ ВМС на ГПЭ, отметили гипотрофию слизистой оболочки матки, значительное уменьшение размеров эндометриальных желез. Описанные морфологические изменения эндометрия отмечались уже через 2-5 месяцев после начала терапии. Такие же данные получены V. Phillips и соавт. [30]. C. Wildemeersch и M. Dhont [32], применявшие ЛНГ ВМС для лечения атипической гиперплазии эндометрия, наблюдали положительный эффект у всех 12 больных. Длительность наблюдения составила 3-4 года, результаты были подтверждены патоморфологическим исследованием двукратной биопсии эндометрия.

Приведены данные гистологического исследования соскоба эндометрия через 6 мес. применения ЛНГ ВМС при различных формах ГПЭ, согласно которым положительный эффект отмечался в 95% случаев простой и в 87% случаев сложной гиперплазии эндометрия [21].

Применение ЛНГ ВМС в лечении ГПЭ у больных перименопаузального возраста [9] через 6 месяцев в 91,31% случаев вызывало исчезновение менометроррагий при отсутствии пролиферативных процессов в эндометрии.

При сочетанной патологии эндометрия (миома тела матки и ГПЭ) была отмечена стойкая стабилизация или уменьшение размеров миомы матки и миоматозных узлов на фоне применения ЛНГ ВМС в 86% случаев [19]. Не было выявлено ни одного случая рецидива патологии эндометрия у данной группы больных уже через 3-6 мес. после начала лечения.

По данным В.Н. Прилепской и Л.И. Острейковой [11] ЛНГ ВМС способствует регрессу ГПЭ. Однако авторы указывают на возможность таких побочных эффектов, как масталгия, тошнота, повышение массы тела, ациклические кровянистые выделения, функциональные кисты яичников. Положительным моментом являлось то, что частота побочных реакций постепенно уменьшалась и через 9 месяцев они не регистрировались ни у одной пациентки.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что для лечения гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах возможно применение различных методов консервативной терапии. Прогнозирование эффективности лечения зависит не только от выбора конкретного препарата, но и от формы гиперплазии, сочетания гинекологических и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, возраста больных, длительности заболевания. До настоящего времени радикальным методом лечения данного заболевания остается гистерэктомия, что диктует необходимость поиска новых методов консервативного воздействия.

## Литература


1. Адамян, Л.В. Принципы гистероскопической хирургии (гистерорезектоскопии) / Л.В. Адамян, Э.Р. Ткаченко // Эндоскопия в диагностике и лечении, мониторинге женских болезней. - 2000. - С.484-501.
2. Берштейн, Л.М. Гормональный канцерогенез. - СПб.: Наука, 2000. - С.199.
3. Гаспарян, Н.Д. Оптимизация гормональной противорецидивной терапии гиперпластических процессов в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Кареева, О.С. Горенкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т.7, № 5. - С. 31-35.
4. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей / Под ред. Э.К. Айламазян. - 2-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - С. 353-360.
5. Кайдарова, Д.Р. Опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона у больных с атипической гиперплазией эндометрия / Д.Р. Кайдарова, В.Н. Локшин // Проблемы репродукции. - 2005. - Т. 11, № 3. - С. 40-43.
6. Каппушева, Л.М. Выбора метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова, О.М. Коган // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 6. - С. 37-42.
7. Линева, О.И. Опыт применения препарата Люкрин депо при лечении сочетанной гинекологической патологии / О.И. Линева, М.Т. Тугушев, А.А. Руденко [и др.] // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 30-34.
8. Макаров, О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия / О.В. Макаров, П.В. Сергеев, Е.Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2003. - № 3. - С. 32-40.
9. Пестрикова, Т.Ю. Применение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы «Мирена» в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде / Т.Ю. Пестрикова, И.А. Даниленко, Т.Д. Ковалева, В.Х. Волошенко // Concilium medicum. - 2007. - Т. 9, № 6. - С. 32-35.
10. Подзолкова, Н.М. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперплазии эндометрия / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 1. - С. 53-57.
11. Прилепская, В.Н. Клинические аспекты применения гормональной внутриматочной системы «Мирена» / В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 3. - С. 50-55.
12. Прилепская, В.Н. Лечебные аспекты использования внутриматочной левоноргестрел рилизинг-системы (обзор литературы) / В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян // Гинекология. - 2007. - Т. 9, № 2. - С. 4.
13. Роузвиа, С.К. Гинекология: Справочник практического врача / Пер. с англ.; Под общ. ред. Э.К. Айламазян. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - С. 233-237.
14. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - С. 203.
15. Сидорова, И.С. Патология эндометрия при наличии миомы матки / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, С.В. Закаблукова // Гинекология. - 2006. - Т. 8, № 4. - С. 57.
16. Сингаевский, С.Б. Лечение гиперпластических процессов эндометрия агонистами люлиберина в перименопаузе / С.Б. Сингаевский, В.К. Ярославский, Е.В. Турлак [и др.] // Проблемы репродукции. - 2005. - Т. 11, №1. - С. 60-63.
17. Стрижаков, А.Н. Клиническая трансвагинальная эхография / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. - М., 1997. - С. 50-92.
18. Тихомиров, А.Л. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики лейомиомы матки / А.Л. Тихомиров, В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т. 8,- № 11. - С. 473.
19. Тихомиров, А.Л. Применение левоноргестрел-рилизинг-системы в комплексном лечении миомы матки / А.Л. Тихомиров, Е.В. Залеева // Гинекология. - 2005. - Т. 7, № 1. - С. 63-65.
20. Чернуха, Г.Е. Применение агонистов ГнРГ (Золадекс-депо) при аденоматозе эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник // Проблемы репродукции. - 1997. - Т. 3, № 2. - С. 40-44.
21. Чернуха, Г.Е. Эффективность применения внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы при различных формах гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, О.А. Могиревская, Т.В. Шигорева, Ю.И. Липатенкова // Проблемы репродукции. - 2006. - Т. 12, № 5. - С. 100-105.
22. Pakarinen, P. Терапевтические аспекты использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы «Мирена» и консультирование пациенток / P. Pakarinen, J. Toivonen, T. Luukkainen // Гинекология. - 2003. - Т. 5, № 1. - С. 4-9.
23. Cooper, K.G. The impact of using a partially randomised patient preference design when evaluating alternative managements for heavy menstrual bleeding / K.G. Cooper, A.M. Grant, A.M. Garratt // Br. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol.104. - P. 1367-1373.
24. Farquhar, C.M. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding / C.M. Farquhar, A. Lethaby, M. Sowter [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999. - Vol.181, № 3. - P. 525-529.
25. Hammond, R.R. Endometrial hyperplasia / R.R. Hammond, J.J. Johnson // Current Obstet. & Gynecol. - 2004. - Vol.14, № 2. - P. 99-103.
26. Hurskainen, R. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of essential menorrhagia: predictors of outcome / R. Hurskainen, J. Teperi, A.-M. Aalto [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2004. - Vol. 83, № 4. - P. 401-403.
27. Kiltz, R.J. Absence of a dose-response effect of leuprolide acetate on leiomyomata uteri size / R.J. Kiltz, J. Rutgers, J. Phillips [et al.] // Fertil. Steril. - 1994. - Vol.61, № 6. - P. 1021-1026.
28. Lähteenmäki, P. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy / P. Lähteenmäki, M. Haukkamaa, J. Puolakka [et al.] // Br. Med. J. - 1998. - Vol. 316. - P.112-116.
29. Perino, A. Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices / A. Perino, P. Quartararo, E. Catinella [et al.] // Acta Eur. Fertil. - 1987. - Vol.18, № 2. - P. 137-140.
30. Phillips, V. The effects of the levonorgestrel intrauterine system (Mirena coil) on endometrial morphology / V. Phillips, C.T. Graham, S. Manek, W.G. McCluggage // J. Clin. Pathol. - 2003. - Vol.56, № 4. - P. 305-307.
31. Verspyck, E. Leuprorelin depot 3.75 mg versus lynestrenol in the preoperative treatment of symptomatic uterine myomas: a multicentre randomised trial / E. Verspyck, L. Marpeau, C. Lucas // Eur. J. Obstet. & Gynecol. and Reproductive Biology. - 2000. - Vol. 89, № 1. - P. 7-13.
32. Wildemeersch, C. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system / C. Wildemeersch, M. Dhont // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2003. - Vol. 188, № 5. - P. 1297-1298.

Журнал «Медицинский вестник Северного Кавказа» принимает к публикации статьи по всем медицинским специальностям.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования (в разделах «Клинические исследования», «Социальная медицина и организация здравоохранения», «Лабораторные и экспериментальные исследования», «Фармация и фармакология»), обзоры, лекции (в разделе «В помощь практическому врачу»), клинические наблюдения (заметки из практики), информационные материалы, рецензии, письма в редакцию. Представляется место для публикаций молодых ученых (страничка молодого ученого), дискуссий, публикаций по истории медицины, кратких сообщений, юбилеев. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, **без переносов** и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные - 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

**Рукопись оригинальной статьи должна включать:** 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение; 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) список литературы; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

**Текст.** Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

**Таблицы, рисунки (иллюстрации).** Каждая таблица печатается **на отдельной странице в формате RTF,** должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Количество таблиц и рисунков в статье обычно в сумме не должно быть более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). **Рисунки в виде внедренных в World'95/97, Excel файлов не принимаются!**

**Список литературы** печатается **на отдельном листе (листах)** через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 20 для оригинальных статей и 50 - для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-7 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 - 2003. (Статьи журналов: Иванов, А.О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А.О. Иванов, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. - 2003. - № 5. - С. 61-67. Статьи из сборников: Иванов, Л.О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л.О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. - Красноярск, 2005. - С. 45-46. Гордеев, В.А. Кровеносное русло сердца / В.А. Гордеев. - Ярославль, 1997. - 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском языке (для последующего перевода на английский) объемом не более 200 слов печатается на отдельной странице и включает название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8).

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 6 - 8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) - 3 - 4 страницы, обзоров и лекций - 10-12 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений (публикация приоритетной научной информации) - 1 - 2 страницы.

В разделе «Страничка молодого ученого» помещаются материалы авторов в возрасте до 30 лет (без соавторов), не имеющих ученой степени (в случае высокого научного уровня представляемых работ).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи и ее вариант (подписанный) на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на дискете 3,5" (1,44 М) или CD-диске (CD-RW, DVD) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COPI» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (за исключением сотрудников СтГМА). На первой странице одного из распечатанных экземпляров должна быть виза «в печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На этом же экземпляре статьи (в конце текста, перед списком литературы) должны быть подписи всех авторов, адрес, номер телефона, факса и адрес электронной почты одного из них, ответственного за контакты с редакцией. Без электронной версии рукописи и электронного адреса ответственного автора материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Северного Кавказа».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Авторы статей, оформленных не в соответствии с указанными правилами, а также не принятых к публикации извещаются. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии одной внутренней рецензии для иногородних авторов и одной внешней рецензии для публикаций из г. Ставрополя.

Публикации в журнале платные, составляют 100 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Публикации материалов в страничке молодого ученого осуществляются бесплатно. На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях, сведения о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Медицинская академия, редакция журнала "Медицинский вестник Северного Кавказа». Контактные телефоны: (8652) 35-25-14 (научная часть). Факс: (8652) 35-25-14. E-mail: medvestnik@stgma.ru. Ответственный секретарь редакции профессор Коробкеев Александр Анатольевич.

Тел.: (8652) 35-32-29.

По вопросам размещения рекламы и приобретения журнала обращаться к ответственному редактору Засухиной Татьяне Андреевне.

Тел.: (8652) 35-32-29.

**Вложите в конверт со статьей почтовую открытку для извещения о принятии материала к публикации, на которой укажите Ваш адрес, фамилию, имя отчество. На обороте открытки укажите название статьи и фамилии авторов. Оплата производится после извещения о публикации. Ксерокопию квитанции об оплате отправьте в редакцию журнала. Наши реквизиты. Наименование получателя платежа: Отделение по г. Ставрополю УФК по Ставропольскому краю, ГОУ ВПО СтГМА Росздрава л/с 06061162310; ИНН 2633003556; КПП 263501001; р/с 405 0381 000 000 1000 132; БИК 040702001. Банк получателя: ГРКЦ ГУ Банка России по Ставропольскому краю, г. Ставрополь. Наименование платежа: (06130201010010000130) Оплата за издание научно-методической продукции п. 4 Разрешения № 84 от 15.04.2005г.**

Отпечатано в типографии
Сдано в печать __.__.2009 г. Формат 60 x 84 1/8. Гарнитура Pragmatica.
Печать офсетная. Бумага мелованная. Тираж 500 экз. Заказ №____