

**МИНИСТРЕСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН
ГБОУ ВПО БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФГБОУ ВПО БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФГБУ НИИ ГРИППА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ИНФЕКТОЛОГИИ

**Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием**

**12-14 апреля 2016 года
г. Уфа**

Том 1

Уфа
РИО ИЦИПТ
2016

УДК 616.9
ББК 55.1
Ф94

**ПРОВЕДЕНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ И ИЗДАНИЕ МАТЕРИАЛОВ
ОСУЩЕСТВЛЕНО ПРИ ФИНАНСОВОЙ ПОДДЕРЖКЕ ФГБУ
«РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ»,
проект №16-04-20105**

Редакционная коллегия:

доктор медицинских наук, проф. Г.М. Хасанова (отв. редактор)
доктор медицинских наук, проф. Д.А. Валишин (отв. за выпуск)
доктор философских наук, проф. У.С. Вильданов (отв. за выпуск)
доктор медицинских наук, проф. А.В. Тутельян (отв. за выпуск)
доктор биологических наук, проф. З.А. Янгуразова (отв. за выпуск)

Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии:

Ф94 сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Уфа, 12-14 апреля 2016 г.). В 2-х томах / Отв. ред. Г.М. Хасанова – Уфа: РИО ИЦИПТ, 2016. Том 1. - 373 с.

ISBN 978-5-906735-50-8 (т. 1)

ISBN 978-5-906735-49-2

В сборнике представлены научные статьи ведущих российских и зарубежных ученых в области фундаментальных основ биологии и медицины, специалистов практиков, врачей инфекционистов, иммунологов, эпидемиологов, исследователей широкого круга проблем, связанных с инфектологией.

УДК 616.9
ББК 55.1

ISBN 978-5-906735-50-8 (т. 1)

ISBN 978-5-906735-49-2

© БГМУ, 2016

© БашГУ, 2016

© НИИ гриппа, 2016

© ИЦИПТ, 2016

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Аверьянова А.А., Бурганова А.Н., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Актуальность. ГЛПС занимает особое место среди природно-очаговых заболеваний по трудности распознавания, тяжести течения и сложности профилактических мероприятий [5-8]. Актуальность ГЛПС определяется расширением ареалов природных очагов, ростом заболеваемости, формированием тяжелых форм с высокой летальностью и большими экономическими затратами [9]. Известно, что ГЛПС характеризуется многообразием клинических проявлений, с возможностью атипичного течения, не позволяющих своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию [3].

Цель исследования: определить клинико-эпидемиологические особенности тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Для достижения поставленной цели работы нам необходимо было решить следующие задачи:

1) Проанализировать уровень заболеваемости и ее динамику, распространенность ГЛПС в Российской Федерации (РФ) и Республике Башкортостан (РБ).

2) Изучить клинико-эпидемиологические особенности тяжелых форм ГЛПС.

3) Определить частоту встречаемости осложнений тяжелой формы ГЛПС и изучить структуру осложнений (инфекционно-токсический шок (ИТШ), острая почечная недостаточность (ОПН), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), легочные осложнения, ИТШ+ОПН, ИТШ+ДВС-синдром, ИТШ+ОПН+ДВС-синдром, ОПН+ДВС-синдром).

Материалы и методы исследования. Материалами для исследования послужили результаты клинического наблюдения 50 пациентов, находившихся на консервативном лечении в инфекционной клинической больнице №4 г. Уфы (ИКБ №4) с июля по декабрь 2014 года с диагнозом: ГЛПС, тяжелая форма. Диагноз ГЛПС был подтвержден методом флуоресцирующих антител (МФА) в парных сыворотках в 98,0% случаев

(49 больных), у 1 пациента выявлен серонегативный вариант ГЛПС. В ходе выполнения исследования применялись следующие методы: статистический, метод средних величин, эпидемиологический, клинического наблюдения. Статистическая обработка производилась с помощью программы Microsoft Office Excel. Все статистические данные имеют достоверность $p < 0,05$. Единицей исследования является пациент с тяжелой формой ГЛПС. Объектом исследования послужили течение тяжелых форм ГЛПС, их осложнения.

Результаты и обсуждение. В РФ ГЛПС занимает первое место среди природно-очаговых инфекций [2]. Заболеваемость в РФ в среднем 5,2 случая на 100000 населения [4]. В многолетней динамике заболеваемости ГЛПС в РФ отмечается тенденция к росту со средним приростом 1,7% ежегодно. Заболеваемость в РБ колеблется от 45 до 78 на 100000 населения в обычные годы и до 250 случаев на 100000 населения в годы эпидемии [2]. В 2012 году заболеваемость составила 39 на 100000 населения [1], в 2013 году - 15,1 на 100000 населения, а в 2014 г. – 81,5 на 100000 населения. В 2014 году ГЛПС переболело 3318 жителей республики, показатель заболеваемости составил 81,5 на 100 тысяч населения, превышение уровня заболеваемости 2013 года в 5,4 раза. На долю Республики Башкортостан приходится 29% всех зарегистрированных больных ГЛПС в Российской Федерации. Среди регионов Приволжского федерального округа – Республика Башкортостан по заболеваемости ГЛПС находится на первом месте.

Клинико-эпидемиологические особенности тяжелых форм ГЛПС. Подавляющее число обследованных пациентов составили лица мужского пола – 44 человека (88,0%) ($n=50$), лиц женского пола было всего 6 (12,0%). Все пациенты находились на лечении как в реанимационном отделении (ОРИТ), так и в диагностических отделениях ИКБ №4. Средняя продолжительность нахождения в ОРИТ составила 4,7 дня ($p < 0,05$). Средняя продолжительность госпитализации в целом - 19,1 дней ($p < 0,05$). Большинство пациентов - 39 человек (78,0%) ($n=50$), были лица трудоспособного возраста (18-60 лет). Анализ распределения наблюдаемых по социальному статусу показал, что большинство наблюдаемых больных имели рабочую специальность - 30 пациентов (60,0%) ($n=50$). По месту проживания больные распределялись следующим образом: из г. Уфы было 34 человека (68,0%) ($n=50$), из районов РБ (Уфимский, Архангельский, Иглинский, Благовещенский, Благоварский) - 16 (32,0%) ($n=50$). Наше исследование показало, что по эпидемиологическому анамнезу распределение было следующее: садовый и аграрный анамнез имели 22 пациента (44,0%) ($n=50$), профессиональный – 12 пациентов (24,0%), лесной и бытовой – по 8 человек (16,0%). Анализ направительных диагнозов показал, что в 3 случаях (6,0%) ($n=50$) диагнозы направивших учреждений

были ошибочными. Из них: 2 диагноза при направлении – ОРВИ (4,0%) (n=50), 1 диагноз - бактериальная кишечная инфекция (2,0%). Средний срок поступления больных в стационар от начала заболевания составил 5,1 суток болезни (p<0,05).

По данным нашего наблюдения, клинически ГЛПС проявлялась лихорадочным периодом продолжительностью в среднем 5,2 дней (p<0,05). У всех больных отмечался интоксикационный синдром в виде повышения температуры, головной боли, боли в глазных яблоках, миалгии (100%), выраженная тошнота и рвота имели место в половине случаев (50%) (n=50). Нарушения зрения (снижения остроты зрения, появление «тумана, сетки» перед глазами) наблюдались у 21 пациента (42,0% случаев) (n=50), катаральные явления в виде кашля, насморка, заложенности носа, першения в горле - у 11 больных (22,0%). Также нередко встречался абдоминальный синдром с выраженными болями в животе - у 32 пациентов (64,0%) (n=50), жидкий стул наблюдался в 33 случаях наблюдений (66,0%). Гиперемия лица, шеи, верхней части груди, инъекция склер и конъюнктив отмечались у 47 пациентов (94,0%).

В среднем продолжительность олигурии (с учетом стимуляции мочевыделения фуросемидом) составила 2,2 дня (p<0,05). Боли в поясничной области беспокоили 48 больных (96,0%) (n=50), при этом положительный симптом поколачивания отмечен у всех пациентов (100%). На головную боль жаловались 45 пациентов (90,0%) (n=50), причем длительные, выраженные головные боли были у 36 исследуемых (72,0%). Нарушения в свертывающей системе крови (геморрагии в местах инъекций, энантемы, кровоизлияния в склеры) были выявлены у 29 исследуемых (58,0%) (n=50), носовые кровотечения - у 2 пациентов (4,0%), желудочные кровотечения – у 1 (2,0%).

Частота встречаемости осложнений тяжелой формы ГЛПС и структура осложнений тяжелых форм ГЛПС. Результаты отчета ИКБ №4 г. Уфы по ГЛПС за 2014 г. показали, что тяжелые формы заболевания зарегистрированы в 14,9% случаев. По данным нашего исследования, 32 случая – 64,0% (n=50) тяжелых форм ГЛПС протекали с осложнениями, такими как ИТШ, ДВС-синдром, ОПН, легочные осложнения. Необходимо отметить, что в большинстве случаев встречается сочетание осложнений у одного исследуемого.

Структура осложнений тяжелых форм ГЛПС имеет следующий вид: ИТШ – 13 случаев (40,6%) (n=32), ИТШ+ОПН+ДВС-синдром – 8 (25,0%), ОПН+ДВС-синдром – 6 (18,8%), ОПН+ИТШ – 2 (6,3%), ДВС-синдром – 1 (3,1%), ИТШ+ДВС-синдром – 1 (3,1%), легочные осложнения в виде плеврита – 1 (3,1%).

Выводы:

1) в РФ ГЛПС занимает первое место среди природно-очаговых инфекций, в многолетней динамике заболеваемости отмечается тенденция к росту. Территория РБ является одним из наиболее активных очагов ГЛПС, характеризующихся высокой эпидемиологической активностью.

2) тяжелые формы ГЛПС имеют следующие особенности:

- эпидемиологические – среди обследованных 78,0% - мужчины трудоспособного возраста (18-60 лет). Среди перенесших тяжелую форму ГЛПС преобладают пациенты, имеющие рабочую специальность, а также жители г. Уфы с садовым и аграрным эпидемиологическим анамнезом;

- клинические - цикличность течения болезни, острое начало, интоксикация. При тяжелой форме ГЛПС у пациентов отмечались нарушения зрения, катаральные явления, абдоминальный синдром, жидкий стул, гиперемия лица, шеи, верхней части груди, инъекция склер и конъюнктив, боли в поясничной области, головная боль, снижение диуреза, проявления геморрагического синдрома.

3) при тяжелой форме ГЛПС осложнения встречаются в 64,0% случаев (n=50). Наиболее частыми осложнениями являются: ИТШ - 40,6%, ИТШ+ОПН+ДВС-синдром – 25,0%, ОПН+ДВС-синдром – 18,8%.

Список литературы

1. Алехин Е.К. Геморрагическая лихорадка почечным синдромом / Е.К. Алехин и др. // Медицинский вестник Башкортостана – 2013. - Т.8. - №5. - С. 24-31.

2. Казихинуров А.А. Санаторно-курортное лечение больных, перенесших ГЛПС, осложненную спонтанным разрывом почки и забрюшинным кровоизлиянием / А.А. Казихинуров и др. // Медицинский вестник Башкортостана – 2011. – Т.6. - №2. - С. 97-101.

3. Киселева Л.М. Особенности клинического течения хантавирусной инфекции в некоторых регионах Приволжского федерального округа / Л.М. Киселева, Ю.П. Грузинцева // Инфекционные болезни - 2010. - Т.8. №1. - С. 143-144.

4. Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, П.А. Набатников // Вестник российской академии естественных наук – 2012. - №1. – С. 48-54.

5. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №1. – С. 57-59.

6. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом

в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №4. – С. 45-47.

7. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Международный академический вестник – 2015. – №1(7). – С. 148-150.

8. Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: вопросы ранней клинической диагностики и догоспитальной терапии / Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина // Медицинский вестник Башкортостана – 2008. – Т.3. №6. - С. 40-44.

9. Seo J.H. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS, Korean hemorrhagic fever) / J.H. Seo et al. // *Pediatr. Nephrol.*, - 2007. - V.22(1). - P. 156-157.

© Аверьянова А.А., Бурганова А.Н., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т., 2016

УДК 615.22

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Амиров Н.Б.¹, Цибулькин Н.А.², Абдрахманова А.И.^{2,3}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

³Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

Атеросклероз является одним из самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах. Многообразие его клинических проявлений и их тяжесть определяют высокую актуальность данной патологии для общественного здоровья. До недавнего времени в качестве основного патогенетического механизма развития атеросклероза рассматривалась гиперлипидемия в сочетании с дополнительными факторами риска, повышающими ее атерогенный потенциал. К таковым обычно относятся мужской пол, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, курение, избыточный вес, гиподинамия и ряд других. Исходя из этого, основными направлениями лечения и профилактики атеросклероза считаются длительная гиполипидемическая терапия, эффективный контроль артериального давления, нормализация уровня

глюкозы в крови, отказ от курения, нормализация веса и регулярные умеренные физические нагрузки.

В то же время, было замечено, что атеросклеротический процесс в организме сопровождается появлением и устойчивым сохранением воспалительных признаков. Современными фундаментальными исследованиями установлено, что воспалительные явления, сопутствующие атерогенезу, неслучайны и имеют прямое отношение к патогенезу данного заболевания [1]. Экспериментальные работы показывают, что системный воспалительный процесс, наряду с гиперлипидемией, является ведущим механизмом возникновения и развития атеросклероза [2]. Характерно, что признаки воспаления типичны также и для клинических состояний, представляющих собой доказанные факторы риска атеросклероза, таких как метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение. Связанные с указанными заболеваниями нарушения биохимического профиля имеют доказанный и ярко выраженный атерогенный эффект. Однако, наряду с этим, данные заболевания также формируют и поддерживают воспалительные изменения в организме в целом. Сочетание метаболических нарушений с системными воспалительными явлениями представляет собой ключевой фактор генеза атеросклеротических изменений сосудистого русла.

Классическими признаками начальной фазы атеросклеротического процесса являются небольшие участки скопления липидов в субэндотелиальной зоне артериальных сосудов [3]. Агрегация липидов в тканях обладает, очевидно, повреждающим эффектом, что инициирует местную воспалительную реакцию. В ее основе на начальном этапе находятся макрофаги, мигрирующие в субэндотелиальное пространство. Привлеченные макрофаги опосредуют фагоцитоз, объектом которого являются массы скопления липидов. По мере накопления все большего числа макрофагов, местный воспалительный процесс набирает силу и прогрессирует, еще более повышая содержание макрофагов в стенке артерии. Существенным фактором, стимулирующим фагоцитоз липидных масс макрофагами, является процесс нарастающего окисления жировых молекул и их ферментативного модифицирования. Активизация фагоцитоза ведет к дальнейшему усилению миграции макрофагов, замыкая тем самым порочный круг патогенеза [4].

Воспалительные изменения стенки артерии приводят к нарушению ее структурной целостности, также предрасполагающей к дальнейшему накоплению липидного компонента. Кроме того, воспалительные явления захватывают и расположенный над областью атерогенеза эндотелий, что вызывает его дисфункцию и морфологические изменения. Одной из наиболее характерных форм патоморфологии в сосудистой стенке при атеросклерозе является формирование над воспалительным очагом

соединительнотканной структуры, обозначаемой как крышка атеросклеротической бляшки. Именно она прогрессивно разрастается и все более вдаётся в просвет сосуда, нарушая кровоток по нему. Помимо негативного гемодинамического эффекта, такая структура содержит в себе высокий риск механического разрушения. Это явление известно как нестабильная атеросклеротическая бляшка [5].

Считается, что именно нестабильные бляшки лежат в основе развития острых клинических форм атеросклеротической патологии. Структурная целостность нестабильной бляшки может нарушаться множеством различных причин, включая высокую скорость движения крови, турбулентный характер кровотока, повышенное давление в сосудистом русле. Механическое разрушение нестабильной бляшки не только представляет риск дистальной эмболии, но и открывает доступ к липидному содержанию ядра бляшки. Поврежденные структуры сосудистой стенки в сочетании с высвобождением модифицированных липидных элементов приводит к лавинообразному нарастанию процессов агрегации тромбоцитов и гемокоагуляции. В течение короткого времени в просвете сосуда формируется тромб, создающий частичную или полную окклюзию артериального сосуда, что приводит к острой ишемии тканей, расположенных дистально по ходу артерии.

Одновременно, наряду с воспалительными явлениями и дестабилизацией бляшки, на поврежденном участке сосудистой стенки имеет место накопление гладкомышечных клеток. Изменение структуры стенки артерии вызывает увеличение суммарной толщины двух ее слоев, наиболее близко расположенных к ее просвету и создающих комплекс интима-медиа. При ультразвуковом исследовании сосудов показатель толщины данной структуры может быть посчитан на различных участках с высокой точностью. Хотя повышение плотности сосудистой стенки сочетается со стабилизацией бляшки, атерогенез не прекращается, приводя к постепенному нарастанию степени стенозирования просвета артерии и формированию хронического ишемического состояния. Как прогрессивный рост стабильной бляшки, так и увеличение толщины комплекса интима-медиа, являются также следствием локальной воспалительной реакции на участке накопления модифицированных липидов. Таким образом, первичное накопление липидов в артериальной стенке и следующая за этим воспалительная реакция приводят к развитию двух противоположно направленных процессов. С одной стороны это разжижение липидного ядра бляшки с ее дестабилизацией и повышением риска тромботических осложнений. С другой стороны это формирование прогрессивно растущей стабильной бляшки с явлениями хронической ишемии.

Воспалительная реакция в толще артериальной стенки не может не повлиять на функциональное состояние ее эндотелиальной выстилки,

приводящей к состоянию, известному как эндотелиальная дисфункция. Одним из ее компонентов является повышенная степень экспрессии на эндотелиоцитах молекул клеточной адгезии, которые способствуют процессу миграции макрофагов и других клеток из просвета сосуда в его стенку [6]. Состояние эндотелиальной дисфункции послужило основой для экспериментальных моделей атеросклеротических заболеваний во многих исследованиях. В частности, искусственное изменение генов этих молекул и их экспрессии у лабораторных животных, вызывавшее подавление их функциональной активности, приводило к снижению интенсивности миграции макрофагов и скорости роста самой бляшки на участке атерогенеза в экспериментальных моделях атеросклероза.

Одним из способов моделирования воспалительного процесса для оценки его роли в формировании атеросклероза является инфекционный процесс. В этом случае происходит активация функции многих клеток воспаления, аналогичная таковой в условиях атерогенеза у человека. Это позволило предположить, что в основе воспалительной реакции, усугубляющей развитие атеросклероза, лежит хроническая инфекция. Наибольшее количество данных, касающихся этиологической роли различных возбудителей в качестве инфекционных факторов атерогенеза, было получено в отношении микоплазм и хламидий, являющихся атипичными возбудителями. Аналогичные данные были получены в пользу хронических вирусных инфекций, главным образом цитомегаловирусной, и геликобактерного инфицирования желудочно-кишечного тракта [7].

В экспериментальных моделях персистенция этих возбудителей позволяло поддерживать высокий уровень активности макрофагов и интенсивности их миграции в очаг атеросклеротического процесса. Это приводило к превалированию дестабилизирующих влияний на бляшку, формированию некротических изменений в ее липидном ядре, нарушению структурной целостности ее крышки и повышению степени эндотелиальной дисфункции. Эти данные позволили предположить, что инфекционный компонент атерогенеза, каким бы конкретным возбудителем он ни был вызван, не столько вызывает первичные атеросклеротические изменения в виде липидных полосок, сколько способствует их прогрессивному росту с последующим превращением в дестабилизированную бляшку. Отчасти это подтверждается более высокой частотой выявления хронической инфекции атипичными возбудителями у пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства по поводу атеросклеротических изменений артерий различной локализации.

Это, вероятнее всего, было следствием механической травмы сосудистой стенки во время вмешательства, что также способствовало активизации локального воспалительного процесса. Можно предположить, что инфекционный фактор предрасполагает как к прогрессированию

атеросклероза, так и к более частому развитию острых форм его клинических проявлений в виде инфаркта миокарда или ишемического инсульта. Несмотря на экспериментальное подтверждение патогенетической роли атипичных инфекционных возбудителей, их этиологическое значение не было подтверждено эффективностью антибактериального лечения. Профилактическая терапия антибиотиками, апробированная в ряде экспериментальных и клинических исследований, не дала убедительных положительных результатов в виде снижения частоты острых форм сердечно-сосудистой патологии.

Помимо молекул адгезии, в зоне атерогенеза клетками также экспрессируются медиаторы воспаления. Степень их экспрессии наиболее высока в ранней фазе процесса, во время начального формирования бляшки. Их концентрации пропорциональны степени инфильтрации зоны бляшки макрофагами [8]. Медиаторы воспаления могут быть фактором, определяющим патогенетическую связь гиперлипидемии со структурными изменениями сосудистой стенки. Предполагается, что локальное повышение их концентрации определяет трансформацию первичных липидных полосок, наблюдаемых на стенках артерий начиная с первой декады жизни человека, в полноценные бляшки с их характерными свойствами и динамикой. Кроме того, вариации в составе и концентрации воспалительных медиаторов может быть одной из причин неравномерного характера течения атеросклеротического процесса. Повышение их концентраций, как правило, совпадает с периодом дестабилизации бляшки и, следовательно, с повышением частоты острых сосудистых осложнений.

Медиаторы воспаления включают большое число молекул различного происхождения, объединяемые моментом повышения их концентраций в период обострения клинических и морфологических признаков воспаления, но имеющие различный механизм такой связи. Оценка роли медиаторов в атерогенезе осуществляется, в основном, на экспериментальных моделях лабораторных животных, имеющих детерминированную врожденную гиперлипидемию, что затрудняет прямую экстраполяцию результатов таких исследований на развитие атеросклероза у человека, имеющего, помимо гиперлипидемии, факторы риска, ассоциированные с образом жизни.

Принято считать, что ключевыми медиаторами воспаления при атеросклерозе являются интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерферон гамма (ИФН-γ) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Именно они имеют наиболее высокие локальные концентрации в очагах атеросклероза и производятся, в основном, располагающимися там активированными макрофагами. Повышение уровня этих медиаторов при наличии гиперлипидемии ускоряет атерогенез, в то время как генетически детерминированные нарушения их синтеза снижает клеточную миграцию в зону бляшки, существенно

замедляет ее рост и снижает риск ее повреждения. При наличии уже сформировавшейся бляшки повышение концентрации медиаторов воспаления приводит к ее дестабилизации и высокой вероятности разрушения под влиянием гемодинамических факторов.

Миграция макрофагов в очаг атерогенеза осуществляется при участии факторов хемотаксиса. Снижение их уровня прямо связано с резким подавлением миграции макрофагов и снижением их содержания в бляшке. Кроме того, генетический дефект их синтеза в экспериментальных моделях приводил к существенной блокировке атерогенных механизмов, являясь, таким образом, протективным фактором у животных с врожденной гиперлипидемией. Однако, общий защитный антиатеросклеротический эффект, наблюдавшийся при подавлении синтеза факторов хемотаксиса, был выражен слабее, чем при подавлении активности медиаторов воспаления. Эти данные показывают, что миграция макрофагов является не единственным механизмом воспалительной активности при атеросклерозе, а опосредуемый ими синтез таких медиаторов не является единственным источником их пополнения при хроническом атеросклеротическом процессе. Ключевым для ранней миграции макрофагов является моноцитарный хемотаксический протеин 1 (МХП-1). В то же время их более поздняя миграция, при наличии уже существующей бляшки, определяется фракталкином.

Помимо воспалительных факторов, синтезируемых макрофагами, в очаге атеросклероза выявляются вещества, производимые лимфоцитами. К таковым, в частности, относится интерлейкин 18 (ИЛ-18). Интересной особенностью его эффекта является то, что действует он на клетки в очаге атерогенеза не прямо, а через посредство повышения в нем синтеза ИФН- γ . Вместе с тем, лимфоциты не составляют в сосудистой стенке существенной популяции, что несколько снижает их вероятную роль в процессе формирования бляшки и динамике ее состояния. Сочетанная воспалительная активность различных типов клеток, в частности, макрофагов и лимфоцитов, наблюдаемая в зоне бляшки, указывает на то, что атерогенез может быть следствием влияния достаточно большого числа сочетанных факторов. При этом, блокировка или полная элиминация одного из них если и снизит интенсивность нарастания атеросклероза, то не сможет остановить или предотвратить его развитие. В то же время, было показано, что все эти факторы оказывают свое воздействие при наличии гиперлипидемии как ведущего этиологического фактора атерогенеза.

Полученные на сегодняшний день данные о роли воспаления в развитии атеросклероза свидетельствуют, что атерогенез является комплексным и многофакторным процессом. В нем сочетаются эффекты различных типов клеток и различных медиаторов, синтезируемых ими. Баланс этих влияний будет во многом определять динамику и направление

развития атеросклеротического процесса в направлении стабилизации бляшки и хронического течения заболевания, либо в направлении ее дестабилизации с повышением частоты развитию острых сердечно-сосудистых осложнений.

Вместе с тем, эти данные не умаляют и не ставят под сомнение значение ранее выявленных и доказанных факторов риска, приводящих к раннему развитию атеросклероза или тяжелому течению определяемых им заболеваний. Модификация факторов риска атеросклероза доказала свое первостепенное значение в его первичной и вторичной профилактике, а многолетний опыт применения гиполипидемических препаратов и антигипертензивной терапии продемонстрировал высокую клиническую эффективность такого подхода. Выявленные механизмы воспаления в патогенезе атеросклероза пока не дают оснований для клинического применения лечебных тактик, разработанных на их основе. Лечебное и профилактическое применение противовоспалительных и антибактериальных препаратов как при острых, так и при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза до настоящего времени не продемонстрировало доказанного позитивного эффекта на клиническое течение заболевания или на качество жизни пациентов. Воспалительный механизм атерогенеза представляет собой интересную и перспективную область научных исследований, однако, практическое применение их результатов остается вопросом будущего.

Список литературы

1. Libbi P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature*, - 2002, 420: - P. 868-874.
2. Guo J., Van Eck M., Twisk J. et al. Transplantation of monocytes CC-chemokine receptor 2-deficient bone marrow into ApoE3-Leiden mice inhibits atherogenesis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2003, 23: - P. 447-453.
3. Fogelstrand P., Boren J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, - 2012; 22: - P. 1-7.
4. Throne R., Mhaidat N., Ralston K., Burns J. CD36 is a receptor for oxidized high density lipoprotein: implications for the development of atherosclerosis // *FEBS Lett*, - 2007; 581: - P. 1227-1232.
5. Redgrave J.N., Gallagher P., Lovett J.K., Rothwell P.M. Critical cap thickness and rupture in symptomatic carotid plaque: the oxford plaque study // *Stroke*, - 2008; 39: - P. 1722-1729.
6. Dansky H. Adhesion of monocytes to arterial endothelium and initiation of atherosclerosis are critically dependent on vascular cell adhesion molecule-1 gene dosage // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, - 2001; 21: - P. 1662-1667.

7. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb Haemost* - 2011, 106: - P. 858–867.

8. Kamei M., Carman C. New observations on the trafficking and diapedesis of monocytes // *Curr Opin Hematol*, - 2010; 17: - P. 43-52.

© Амиров Н.Б., Цибулькин Н.А., Абдрахманова А.И., 2016

УДК 616.36-002

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

*Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф.,
Игнатъев В.Н., Бацина Е.В.*

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Россия

Актуальность. В современном обществе, к сожалению, такой диагноз как «гепатит» не вызывает удивления. В клинике инфекционных болезней наиболее частой причиной гепатита служат специфические гепатотропные вирусы [3, 4, 5, 8]. Из этой группы заболеваний парентеральные вирусные гепатиты являются серьезной медицинской и социальной проблемой. Об этом свидетельствуют их широкое распространение, частая регистрация среди лиц молодого возраста, значительная роль в формировании цирроза печени, большой риск заражения медицинского персонала, высокая стоимость этиотропной терапии [1, 2, 6, 7].

Цель исследования. Изучить структуру вирусных гепатитов среди заболеваний гепатобилиарной системы у пациентов, госпитализированных в ГБУЗ Республики Мордовия (РМ) «Республиканская инфекционная клиническая больница» (РИКБ) г. Саранска и оценить их основные клиничко-эпидемиологические аспекты.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинских карт больных с заболеваниями гепатобилиарной системы, госпитализированных в ГБУЗ РМ «РИКБ» г. Саранска за 2011-2015 гг.

Результаты и их обсуждения. За период с 2011 по 2015 гг. в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска госпитализировано 2844 пациента с заболеваниями гепатобилиарной

системы. Среди них с вирусным гепатитом А (ВГА) – 1,44%, с острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) – 0,14%, с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) – 9,7%, с острым вирусным гепатитом С (ОВГС) – 1,44%, хроническим вирусным гепатитом С – 62,4% от общего количества пациентов этой группы.

Анализ медицинских карт больных с ВГА (41 пациент) за изучаемый период показал, что болезнь протекала в желтушной форме, средней степени тяжести с характерной клинической симптоматикой, лишь в 2013 году у двух больных (4,9%) выявлена субклиническая форма заболевания. Диагноз вирусного гепатита А в 100% случаев подтвержден лабораторно обнаружением иммуноглобулинов класса М к ВГА. Следует отметить, что 75% пациентов были старше 18 лет.

Заболеваемость острым вирусным гепатитом В за последние пять лет сохраняется на уровне спорадической, за разные годы диагноз выставлен четырем больным. При этом в 2012, 2014, 2015 гг. таких пациентов не было. Выявлены желтушные формы со среднетяжелым (два случая) и тяжелым течением (один больной). Также выявлена безжелтушная форма, развившаяся после переливания крови на фоне тяжелой соматической патологии. Все случаи заболевания отмечались у пациентов старше 18 лет.

В 2011 г. госпитализировано 47 пациентов с ХВГВ (в 19% диагноз выставлен впервые), в 2012 г. – 34, среди которых 5,8% приходилось на впервые выявленный ХВГВ, в 2013 г. – 34 (в 26,5% диагноз выставлен впервые), в 2014 – 67 больных (в 20,5% диагноз выставлен впервые), в 2015 году 95 пациентов (в 12,5% диагноз выставлен впервые). Лица в возрасте до 18 лет составили около 1%. Основную массу составили больные в возрасте от 30 до 39 лет (около 30%) и в возрасте 50-59 лет (21,6%). Выявление ХВГВ в основном у людей трудоспособного возраста делает эту проблему особенно актуальной. Среди лиц мужского пола заболеваемость ХВГВ была в 1,3 раза выше.

Заболевание в 56,5% случаев протекало с клиническими проявлениями диспепсического и астено-вегетативного характера, развитием холестатического и цитолитического синдромов. Из всех больных с ХВГВ 0,4% имели в анамнезе указание на проведенную вакцинацию от вирусного гепатита В.

Диагноз пациентам с вирусным гепатитом В был выставлен на основании обнаружения у них различных сывороточных маркеров заболевания методом ИФА (таблица).

Сывороточные маркеры вирусного гепатита В

Антигены, антитела	Определение маркеров при ОВГВ, %	Определение маркеров при ХВГВ, %
HbsAg	100	93,02
HbeAg	18,18	1,16
антиHbe	81,81	98,83
антиHbcorJgM	100	31,39
антиHbcorJgG	100	100

В некоторых случаях для уточнения диагноза и определения показаний к противовирусной терапии проводилось определение ДНК вируса гепатита В (качественный и количественный метод) с использованием полимеразной цепной реакции.

С 2011 года на стационарном лечении находился 41 пациент с ОВГС, при этом 23 из них в 2015 году. В основном наблюдалась желтушная форма инфекции (95%), средней степени тяжести (88%). Также отмечались случаи тяжелого течения (7%). Все больные в этой группе были старше 18 лет, около 60% – мужчины.

С хроническими формами вирусного гепатита С в 2011 г. было госпитализировано 286 больных (в 9,8% диагноз выставлен впервые), в 2012 году – 313 пациентов (в 8,9% диагноз выставлен впервые) в 2013 г. – 255 (в 10,2% диагноз выставлен впервые), в 2014 г. – 389 (в 14,2% диагноз выставлен впервые), в 2015 г. – 536 (в 12% диагноз выставлен впервые). Основную часть больных составили мужчины (около 60%) старше 18 лет. В 2015 и 2014 гг. выявлено по одному пациенту моложе 18 лет (0,2% и 0,3% соответственно). В основном заболевание протекало с развитием холестатического и цитолитического синдромов с проявлениями диспепсического и астено-вегетативного характера.

У всех больных диагноз подтвержден лабораторно обнаружением суммарных антител к ВГС (ИФА) и РНК ВГС (качественный и количественный метод) в полимеразной цепной реакции.

Таким образом, среди пациентов с заболеванием гепатобилиарной системы в ГБУЗ РМ «РИКБ» г. Саранска вирусные гепатиты занимали ведущее положение. Значительное место принадлежало ХВГС, в то время, как ВГА, ОВГС встречаются sporadически. Отмечается четкая тенденция к уменьшению больных с ОВГВ (большая роль в этом принадлежит проводимой специфической профилактике), а заболеваемость ХВГВ сохраняется на высоком уровне. При хроническом течении вирусных

гепатитов В и С остается высоким процент впервые выявленных случаев. В основном вирусные гепатиты встречались у лиц трудоспособного возраста, редко регистрировались у детей.

Список литературы

1. Альмяшева Р.З., Архипова Л.В., Амплеева Н.П., Маркосян Н.С., Павелкина В.Ф., Игнатьев В.Н. Побочные эффекты противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // Медицинский альманах – 2012. – №3. – С. 88-90.

2. Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П. Эффективность и переносимость противовирусного лечения у больных хроническим вирусным гепатитом С // Академический журнал Западной Сибири – 2014. – Т.10, №1(50). – С. 46-47.

3. Амплеева Н.П., Базаркин Д.И., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Хронический вирусный гепатит В в Республике Мордовия // Академический журнал Западной Сибири - 2014. - Т.10, №3(52). - С. 76-77.

4. Амплеева Н.П., Павелкина В.Ф., Базаркин Д.И., Альмяшева Р.З., Бацина Е.В. Острый вирусный гепатит В: клинико-лабораторная характеристика // Академический журнал Западной Сибири – 2014. – Т.10, №1(50). – С. 47–48.

5. Амплеева Н.П., Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Базаркин Д.И., Альмяшева Р.З. Актуальные аспекты вирусного гепатита В // Современные проблемы науки и образования – 2015. – №5; URL: <http://www.science-education.ru/128-21678>.

6. Волчкова Е.В., Пак С.Г., Умбетова К.Т., Алленов М.Н., Данилкин Б.К. Поражение печени при различных инфекционных заболеваниях // Фарматека – 2013. – №2. – С. 11–21.

7. Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Амплеева Н.П. Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С // Современные тенденции в образовании и науке: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. - Ч.13. - Тамбов, - 2013. - С. 104-105.

8. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Тутельян А.В., Хасанова А.Н. Эпидемиологическая обстановка по заболеваемости вирусным гепатитом В в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - Москва, - 2014. - С. 328.

© Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф.,
Игнатьев В.Н., Бацина Е.В., 2016

ИММУНОТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИТА РОНКОЛЕЙКИНОМ И ТИМОГЕНОМ

Анохова Л.И.¹, Патеев А.В.², Белокриницкая Т.Е.¹, Кузник Б.И.¹

¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия,
г. Чита, Россия

²ФГБОУ ВПО Читинский государственный университет, г. Чита, Россия

Одним из частых осложнений послеродовой инфекции является эндометрит. Согласно данным многих исследователей в 15-18% родоразрешение операцией кесарево сечение осложняется послеродовым эндометритом, который может осложниться развитием перитонита или сепсиса. Данное осложнение возникает в 5-6 раз чаще после оперативного вмешательства, чем после самопроизвольных родов [1, 2, 3, 4, 7, 8, 11]. Использование в терапии послеродового эндометрита только антибиотиков довольно часто не приводит к желаемому результату и как следствие приходится удалять матку – основной источник инфекции. Резистентность микрофлоры к антибиотикам обусловлена ее многообразием и часто сочетанием различных возбудителей. Это так же, можно отчасти объяснить развитием иммунодефицитных состояний на фоне беременности, что способствует развитию инфекции [1, 2, 3, 7]. Опыт клинического применения при различных инфекционных заболеваниях иммуностимуляторов доказал их эффективность [3, 4, 13]. В представленном исследовании мы решили сравнить эффективность таких препаратов как «Ронколейкин» - рекомбинантный человеческий ИНФ альфа-2 и тимоген - дипептид тимуса, синтезированный на основании аминокислотного анализа пептидов вилочковой железы.

При инфекционных заболеваниях активируется постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, что может привести к развитию дессиминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Многими авторами показано, что использование иммуностимулирующих препаратов, в значительной степени уменьшают проявления ДВС [3, 4, 5, 6].

Материалы и методы. В исследовании участвовали женщины в возрасте от 20 до 40 лет: 50 здоровых небеременных, 100 здоровых родильниц и 85 родильниц с эндометритом после кесарева сечения. У 25 родильниц, с послеоперационным эндометритом, использовали стандартное комплексное лечение (СКЛ), которое включало инфузионную, десенсибилизирующую и антибактериальную терапию. При выборе антибиотиков учитывали чувствительность микрофлоры, полученной из

цервикального канала. Ультразвуковым исследованием (УЗИ) и гистологическим методом подтверждали диагноз послеродового эндометрита. УЗИ органов малого таза проводили на аппарате ACUSON Computed Sonography 128/xp (USA) конвексным и трансвагинальным датчиками, работающими в реальном масштабе времени.

Кроме того, использовали на фоне СКЛ иммуномодуляторы – ронколейкин или тимоген.

Ронколейкин - рекомбинантный человеческий ИЛ-2 (производитель – ООО «Биотех» г. Санкт Петербург) в дозе 1000000 МЕ, двукратно, через сутки, внутривенно, капельно в течение 2-х часов, предварительно растворив в 200 мл физиологического раствора.

Тимоген (производитель - МБНПК ЦИТОМЕД ЗАО, Россия) вводили в дозе 0,0001 гр. внутримышечно один раз в сутки на протяжении 10 дней.

У всех участвующих в исследовании оценивали иммунный статус: содержание лейкоцитов определяли камерным методом, число лимфоцитов подсчитывали в мазке крови, субпопуляции лимфоцитов выявляли методом непрямой поверхностной иммунофлуоресценции (использовали готовый коммерческий раствор моноклональных антител производства ТОО «МедБиоСпектр», г. Москва). Иммуноглобулины (Ig) А, М, G определяли иммуноферментным методом (ИФА). Коагуляционную активность крови и фибринолиза оценивали с помощью гемокоагулометра со стандартным набором реактивов, производства «Технология Стандарт» [9]. Морфологию последов и соскобов из полости матки исследовали в краевом патологоанатомическом бюро города Читы.

Все исследования соответствовали Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266 [12].

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программы «Microsoft Office 2007 for Windows XP professional». Степень достоверности оценивали с использованием критериев t-Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$ [10].

Результаты и обсуждение. У всех женщин с послеродовым эндометритом перед началом лечения все показатели иммунитета и гемостаза были схожими. Так, у них определялся лейкоцитоз, со снижением абсолютного числа лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD22+) и концентрации Ig G (табл.). Это свидетельствует о снижении активности хелперов и угнетении гуморального иммунитета. На фоне даже нормально протекающей беременности, а так же первой недели послеродового периода

и двух недель после операции кесарева сечения отмечается различной выраженности физиологический иммунодефицит, который и повышает вероятность развития бактериальной инфекции у беременных и родильниц [1, 7, 11].

Нарушения гемостаза, возникающие во время беременности и родов, могут так же провоцировать развитие различных послеродовых патологий [6, 8, 11]. При начальных проявлениях эндометрита, после кесарева сечения, и родильниц отмечается активация внутрисосудистого свертывания крови. Этот вывод делается на основании того, что у них отмечается сокращение времени свертывания крови, рекальцификации плазмы, каолинового времени, АПТВ. Так же повышалось содержание фибриногена, концентрация ПДФ и одновременно снижалась активность А-III, тормозился тотальный и хагеманзависимый фибринолиз. При дальнейшем прогрессировании воспаления отмечено усиление гиперкоагуляции (выраженная гиперфибриногенемией, снижение содержания А-III и повышение концентрации ПДФ). Все это подтверждает развитие хронической стадии ДВС-синдрома [3, 4, 5, 6, 8, 14].

При использовании только СКЛ у родильниц с послеродовым эндометритом отмечено улучшение клинической картины и активности воспалительного процесса. Однако в этой группе рожениц сохранялись патологические изменения иммунитета и гемостаза. Особо следует отметить, что в двух случаях у рожениц СКЛ происходила генерализация инфекционного процесса, а применяемая СКЛ оказалась малоэффективной. Этим женщинам произведена повторная лапаротомия с удалением матки. Так же при использовании только СКЛ в трех случаях наблюдалось частичное расхождение швов. По мнению Стрижовой Н.В. и др. [11] появление клинических симптомов при эндометрите довольно стерто и часто тяжесть местного патологического процесса не соответствует общей реакции организма.

После проведенного СКЛ снизилось содержание лейкоцитов, хотя и не соответствовало показателям здоровых рожениц. Сниженным оставались показатели числа Т- и В- лимфоцитов концентрация иммуноглобулинов (таблица). В данной группе пациенток времени свертывания крови приближалось к показателям здоровых рожениц. Остальные изучаемые показатели гемостаза и фибринолиза практически не изменялись.

При использовании тимогена совместно с СКЛ отмечено повышение абсолютного и относительного числа лимфоцитов и содержание IgG.

Так же уменьшались явления внутрисосудистого свертывания крови, что подтверждается снижением концентрации фибриногена и ПДФ, а так же уменьшалось число реакция этанолового теста, сокращалось время эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза, а концентрация АТ-III приближалась к значениям, характерным норме.

Сравнительная динамика показателей иммунитета у женщин с эндометритом при лечении, и ронколейкином и тимогеном (M±SD)

Изучаемые показатели	(1) Здоровые небеременные n=50	(2) Здоровые роженицы n=100	Больные эндометритом			
			(3) до лечения n=85	(4) СКЛ n=25	(5) СКЛ + ронколейкин n=30	(6) СКЛ + тимоген n=30
Лейкоциты, в 1 мкл	7143±817	6780±674	9300±56 2 1*2*	9400±74 0 1*2*	9300±540 1*2*	7437±53 5 2*3*4*5*
Лимф., %	34,0±3,7	31,1±3,2	20,2±2,8 1*2*	19,4±2,1 1*2*	21,1±0,9 1*2*	20,9±1,9 1*2*
Лимф, в 1 мкл	2429±207	2109±233 1*	1860±22 4 1*	1786±21 2 1*2*	1967±112 1*4*	1687±20 5 1*2*3*5*
CD3+, %	55,0±2,4	57,0±2,7	46,2±2,8 1*2*	40,5±2,7 1*2*	48,7±2,4 1*2*4*	51,4±2,4 1*2*3*4*
CD3+, в 1 мкл	1336±161	1202±142	855±54 1*2*	714±42 1*2*	742±52 1*2*3*	786±33 1*2*3*
CD4+, %	44,3±2,0	62,6±1,3 1*	21,2±1,3 1*2*	22,5±2,2 1*2*	28,4±1,4 1*2*4*	31,6±1,7 1*2*3*4*
CD4+, в 1 мкл	592±54	752±73 1*	390±65 1*2*	393±54 1*2*	477±65 2*	397±65 1*2*5*
CD22+, %	35,0±2,6	18,0±2,8 1*	28,2±2,4 1*2*	28,5±2,6 1*2*	29,2±1,4 1*2*	22,8±2,4 1*2*3*4*5*
CD22+, в 1 мкл	850±86	380±41 1*	539±42 1*2*	504±50 1*2*	631±54 1*2*3*4*	411±42 1*3*4*5*
Ig A, г/л	3,6±0,6	2,1±0,8 1*	5,3±0,6 1*2*	5,7±1,0 ^{1*} 2*	4,1±0,8 2*3*4*	4,3±0,6 2*3*4*
Ig M, г/л	1,1±0,2	1,9±0,3 1*	2,6±0,3 1*2*	2,4±0,2 1*2*	1,3±0,3 3*4*	2,3±0,3 1*5*
Ig G, г/л	13,2±1,2	8,6±0,7 1*	7,1±0,6 1*	9,1±0,4 1*3*	12,4±0,6 2*3*4*	10,2±0,8 1*2*3*

Условные обозначения: достоверность различий ($p < 0,05$) между: 1 и 2, 3, 4, 5, 6 – (^{1*}); 2 и 3, 4, 5, 6 – (^{2*}); 3 и 4, 5, 6 – (^{3*}); 4 и 5, 6 – (^{4*}); 5 и 6 – (^{5*}).

Использование ронколейкина совместно с СКЛ приводило к увеличению абсолютного и относительного числа лимфоцитов и концентрации IgG (таблица). Так же, у таких рожениц исчезали проявления ДВС, что подтверждается, снижением содержания фибриногена и ПДФ, а

так же отсутствием положительных реакций этанолового теста, концентрация АТ-III, время тотального эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза соответствовали таковым у здоровых рожениц.

В настоящее время не вызывает сомнения существование единой клеточно-гуморальной защитной системы организма. Она включает системы иммунитета и гемостаза. Так, нормализация патологических изменений в системе клеточного и гуморального всегда приводит к нормализации процессов свертывания крови и фибринолиза [5, 6, 13]. Это так же подтверждается данными представленными в нашем исследовании.

Изменения, происходящие в системах иммунитета и гемостаза, неминуемо отразились на клинической картине заболевания. Так, при применении только СКЛ, улучшение самочувствия наблюдалось на 5-7 сутки, нормализация температуры тела на 3-7 сутки, снижение болевых ощущений на 3-4 день, а полное отсутствие клинических признаков воспаления только на 10-12 сутки от начала лечения. Процесс заживление операционных швов у таких рожениц чаще происходило вторичным натяжением, результатом которого было формирование келоидного рубца (2 случая). Это факт можно объяснить не только инфекционным процессом, но и особенностями женского организма, к которым можно отнести содержание в коже коллагена, а так же, типа соединительной ткани [1].

Применение ронколейкина или тимогена совместно с СКЛ значительно быстрее выявлялись признаки начинающегося выздоровления. У таких рожениц улучшение самочувствия, нормализация температуры тела наблюдалось уже на 1-2 и 2-3 сутки соответственно, снижение болевых ощущений на 1-2 день, исчезновение признаков воспаления отмечалось на 7-8 сутки. Особо следует отметить, применение этих иммуностимуляторов значительно сокращало время заживления послеоперационного шва, послеоперационная рана заживала первичным натяжением и формировался нормальный рубец. Это подтверждает, что используемые иммуностимуляторы благоприятно влияют на иммунитет, гемостаз и процессы регенерации тканей, в частности кожи [2, 4, 6, 8].

Какому препарату отдать предпочтение при данной патологии? Отвечая на этот вопрос, следует учитывать, что при выборе препарата для лечения эндометрита, развившегося после кесарева сечения, надо обращать внимание на особенности их применения и побочные эффекты. Преимущество ронколейкина заключается в том, что он вводится 1 раз в сутки двукратно, а тимоген ежедневно на протяжении 10 дней. Лечебный эффект ронколейкина проявлялся в улучшении самочувствия больных через сутки, а тимогена через 2-3 дня после начала лечения, что сопровождалось уменьшением болей в животе и количества лохий, снятии общих и местных воспалительных явлений, первичным заживлением послеоперационного

шва, а также сокращением сроков лечения.

Таким образом, использование ронколейкина или тимогена в комплексной терапии эндометритов, развившихся после кесарева сечения, ускоряет процесс регенерации послеоперационной раны, уменьшает проявления иммунодефицита и постоянного внутрисосудистого свёртывания крови. Применение ронколейкина более предпочтительно т.к., требуется всего две инъекции, и улучшение клинических и иммунологических показателей происходит в более ранние сроки.

Список литературы

1. Ананьев В.А., Побединский Н.М., Чернуха Е.А. Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах // Акушерство и гинекология – 2005. - №2. – С. 52-54.
2. Анохова Л.И., Патеюк А.В., Тарбаева Д.А., Иозефсон С.А. Профилактика послеоперационного эндометрита методом лазерного облучения крови // Акушерство и гинекология – 2012., - №1. – С. 1-5.
3. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Патеюк А.В. Распределение антигенов НЛА при послеродовом эндометрите // Вестник НГУ. Серия Биология, клиническая медицина – 2013., Т.11, вып. 1. – С. 176-179.
4. Анохова Л.И., Патеюк А.В., Белокриницкая Т.Е., Загородняя Э.Д. Сравнительное действие ронколейкина и генферона на некоторые показатели иммунитета и гемостаза при развитии эндометрита после кесарева сечения // Медицина в Кузбассе – 2013., - №1. – С. 49-54.
5. Зубаиров Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свёртывания крови в организме // Тромбоз, гемостаз и реология - 2010., - №1. – С. 17-21.
6. Кузник Б.И. Нетрадиционные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология - 2010., - №1. – С. 22-43.
7. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность // Акушерство и гинекология - 2008., - №3. – С. 15-20.
8. Макацария А.Д. Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности // Журнал Российского общества акушеров и гинекологов - 2008., - №1. – С. 3-10.
9. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике - М., Медицина. – 1987. – 364 с.
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях - М., - 2000. – 236 с.

11. Стрижова Н.В., Кутеко А.Н., Гавриленко А.С. Сходство и различия субъинволюции матки и послеродового эндометрита // *Акушерство и гинекология* - 2005., - №1. – С. 30-34.

12. Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, - 2005. – 455 с.

13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // *Иммунология* - 2003., - №24(4). – С. 196-202.

14. Chan W.S., Ginsberg J.S. Diagnostic of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy // *Thromb. Res.* - 2002., - №107. - С. 85-91.

© Анохова Л.И., Патеюк А.В., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И., 2016

УДК 616.022.7

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Асадуллина О.А., Куликова М.В., Мамон А.П., Гайдукевич С.Р.,
Мамон М.А., Гумерова Р.З.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
МЗ РФ, г. Уфа, Россия.

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) остается высокой и занимает второе место после острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Полиэтиологичность ОКИ, полиморфизм клинических проявлений требуют постоянного мониторинга за возбудителями [1-3].

Нами проведен анализ микробного пейзажа ОКИ кишечного отделения инфекционной больницы за 2015 год. Оказалось, что среднегодовая расшифровка этиологии составила 69%. При этом в январе она составила 79%, в феврале – 65%, в марте – 83%, в апреле – 74%, в мае – 93%, в июне – 60%, в июле – 69%, в августе – 58%, в сентябре – 60%, в октябре – 64%, в ноябре – 59%, в декабре – 63%.

При этом среднегодовая высеваемость бактериальной патогенной микрофлоры составила 13% с наибольшими показателями в мае, июне-августе от 18% до 23%. В этиологической структуре бактериальной патогенной микрофлоры сальмонеллы составили от 3% до 15% (среднегодовой показатель 8%), шигеллы от 1,5% до 6% (среднегодовой – 2%).

Условно-патогенная флора (протей, клебсиелла, энтеробактер, эшерихии) определяется от 19% до 41% при среднегодовом показателе 32%.

Вирусная этиология ОКИ составила в среднем за год 24%, при этом более высокие показатели отмечены в зимне-весенние месяцы (37-52%). В этиологической структуре вирусных ОКИ ротавирусы составили в среднем 16% за год, при этом в январе – 22%, в феврале – 20%, в марте – 40%, в апреле и в мае – по 32%, в летние месяцы значительно меньше (3-5-4% соответственно). Второе место в структуре вирусных ОКИ занимали норовирусы, при этом среднегодовой показатель выявляемости составил 8% с максимумом определения в январе-марте месяцах до 12-15% и снижением в летние месяцы до 1-2-5%. В единичных случаях в фекалиях пациентов определялись астровирусы (до 1%).

При достаточно высокой подтверждаемости этиологии ОКИ в 1/3 случаев выставляется диагноз кишечной инфекции неустановленной этиологии, по месяцам: в январе – в 21%, в феврале – в 35%, в марте – в 17%, в апреле – в 26%, в мае – в 7%, в июне – в 40%, в июле – в 31%, в августе – в 42%, в сентябре – в 40%, в октябре – в 36%, в ноябре – в 41% и в декабре – в 37% случаев.

Обследовались больные, находившиеся на лечении в ИКБ №4 г. Уфа. Поступали больные с направительными диагнозами: пищевая токсикоинфекция, острый гастроэнтерит, острая кишечная инфекция и др. Клинический диагноз устанавливался с учетом эпиданамнеза, объективных клинических, лабораторных, включая, бактериологический метод, иммуноферментный анализ, а также полимеразную цепную реакцию.

Заболевание протекало в среднетяжелой, тяжелой форме. Представлены были интоксикационный и диарейный синдромы. У всех больных заболевание начиналось остро с нерезких нелокализованных болей по всему животу, у единичных больных преобладали боли в эпигастральной области. Наблюдались тошнота, повторная рвота, дискомфорт в животе. В последующем появлялся жидкий стул разной частоты, повышалась температура до 38-39°C, имела место интоксикация. При пищевой токсикоинфекции тошнота, неоднократная рвота предшествуют появлению болей, носящей приступообразный характер. Одновременно появляются явления гастроэнтерита с частотой стула до 10-15 раз. При этом стул носит водянистый обильный характер зеленого, темного цвета или в виде «мясных помоев» с неприятным запахом.

Гастроэнтериты вирусной этиологии протекали в большинстве случаев в среднетяжелой форме. Заболевание начиналось с повышения температуры до субфебрильных цифр, диареи, тошноты, рвоты, урчания и болей в животе. Стул имел водянистый пенистый характер желто-зеленого цвета. Интоксикация с первых часов проявлялась слабостью, головокружением, обморочным состоянием. Имели место умеренно

выраженные катаральные явления. В крови выявлялся лейкоцитоз с нейтрофилезом с ускоренным СОЭ.

Для заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой, характерно было острое начало, синдром гастроэнтерита без выраженной температурной реакции с быстрой реконвалесценцией. При клебсиеллезной инфекции интоксикация, лихорадка, энтерит и энтероколит длительностью до недели, диффузные боли в животе. Заболевания, вызванные синегнойной палочкой, носили острый характер с длительным сохранением симптомов. Боли локализовались преимущественно в нижних отделах живота. Лихорадка более выраженная и сохранялась 8-10 дней. Характер стула, цвет, объем при разной этиологии имеют свои особенности. Так, при сальмонеллезе чаще отмечается обильный стул зеленого цвета. При шигеллезе, в зависимости от вида возбудителя, стул может быть в начале жидким, а в последующем теряет каловый характер и приобретает вид ректального плевка с примесью слизи и крови. Ложные позывы, тенезмы, свойственны дизентерии Флекснера.

Таким образом, по нашим данным возрастает роль вирусной этиологии ОКИ, снижается роль патогенной (сальмонеллы, шигеллы), сохраняется стабильной условно-патогенная флора и кишечная инфекция неустановленной этиологии.

Широкое использование бактериологического, иммуноферментного методов исследования позволяют улучшать расшифровку этиологии острых кишечных инфекций.

Список литературы

1. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Медицинские лабораторные анализы. Справочник - М., - 2007.
2. Хасанова Г.М., Камаева З.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Кучимова Н.А., Рожкова Е.В., Тутельян А.В. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - Москва, - 2014. - С. 329.
3. Ющук Л.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: руководство – М., ГЭОТАР, - 2012.

© Асадуллина О.А., Куликова М.В., Мамон А.П.,
Гайдукевич С.Р., Мамон М.А., Гумерова Р.З., 2016

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ГРИППА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА

Афанасьева О.И., Головачева Е.Г.

ФГБУ НИИ гриппа, Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования - определение критериев рационального подхода к терапии гриппа на современном этапе. В инфекционных отделениях базовых клиник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России были обследованы 800 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с лабораторно подтвержденным гриппом методом ОТ-ПЦР. Авторами определены концептуально-диагностические закономерности влияния типа иммунного ответа на клиническое течение гриппа. Было показано, что Th2 тип иммунного ответа при гриппе ассоциирован с тяжелой формой заболевания, развитием бронхолегочных осложнений и, как правило, связан с дефицитом интерферона в начале заболевания.

Предложен способ прогнозирования клинического течения гриппозной инфекции на основании расчета коэффициентов соотношения содержания в сыворотке крови IL-4, IL-10 к IFN- γ , позволяющих также предполагать обострение бронхиальной астмы или муковисцидоза у детей на ранней стадии гриппа и обосновать необходимость иммунокоррекции.

Показано, что у пациентов с Th2 и смешанным Th1/Th2 типами иммунного ответа применение противовирусных препаратов в острый период способствовало переключению на Th1 тип за счет снижения антигенной нагрузки, что увеличивало число пациентов с преимущественным клеточным иммунным ответом с 59,1 до 84,5%.

Местное применение препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2 в острый период способствовало не только переключению иммунного ответа с Th2 на более эффективный Th1 тип, но и сопровождается статистически значимым приростом содержания sIgA, тогда как применение индукторов интерферона было менее эффективно, так как функциональная активность интерферонпродуцирующих клеток снижена, особенно при осложненном течении. Эффективность индукторов интерферона повышается при смешанном Th1/Th2 иммунном ответе или в период реконвалесценции на фоне вторичного иммунодефицита, вызванного гриппозной инфекцией.

Таким образом, своевременная и адекватная этиотропная и иммунокорригирующая терапия способствовала восстановлению нарушенного баланса факторов врожденного иммунитета, активировала

клеточный иммунный ответ, что соответствовало статистически значимому сокращению клинических синдромов и всего заболевания в целом на 2-3 дня. Снижение содержания общего IgE у детей на фоне препаратов свидетельствовало о безопасности их применения.

© Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., 2016

УДК 616.24

ИНФЕКТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Афлятунова С.Ф.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрава России, г. Уфа, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний и часто ведущей причиной смерти во всем мире [5]. При этом проблема ХОБЛ наряду с медицинским приобретает все большее социальное значение для различных групп населения [1]. Заболевание характеризуется хроническим неуклонно прогрессирующим течением, постепенным формированием дыхательной недостаточности нередко приводит к инвалидизации. Наиболее тяжелые последствия ХОБЛ сопряжены с обострениями болезни, каждое из которых усугубляет патологический процесс, увеличивает тяжесть дыхательной недостаточности и нередко представляет угрозу для жизни пациента, вплоть до летального исхода. Вероятность указанного существенно возрастает при наличии сочетанной внелегочной патологии, при этом ХОБЛ значительно утяжеляет течение сопутствующих заболеваний, способствуя их ранней декомпенсации, что ухудшает прогноз и затрудняет ведение данной категории пациентов.

Среди основных причин осложнений легочной патологии, включая ХОБЛ, общепризнана ведущая роль инфекционной составляющей [3]. Показано, что до 80% обострений с установленной этиологией (уровень доказательности II) имеют бактериальную природу, в 40-50% случаев инфекционно-зависимых обострений заболевания возбудитель выделяется из мокроты/бронхиального секрета [6]. Существенно меньшая часть обострений обусловлена неинфекционными причинами: воздействие аэрополлютантов окружающей среды, тромбоэмболия ветвей лёгочной

артерии, декомпенсация сердечной недостаточности, ошибочное назначение седативных или наркотических лекарственных средств (ЛС), β -адреноблокаторов, низкая комплаентность и др.

Очевидно, что для повышения эффективности этиотропной терапии данной категории больных огромное значение имеет своевременная расшифровка этиологии, как основного заболевания, так и инфекционно-обусловленных осложнений ХОБЛ. В течение многих лет доминирующими при обострениях ХОБЛ и наиболее вероятными возбудителями являлись *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по данным разных исследований составлял 13-46%, 7-26% и 9-20% соответственно, значительно реже обнаруживались *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [2]. Однако в последние годы, особенно в связи с внедрением новых диагностических технологий, отмечается существенное изменение этиологической структуры патологии дыхательных путей [4].

В этой связи нами была проанализирована этиологическая структура пролеченных случаев патологии дыхательных путей за период январь-февраль 2016 года, верифицированных лабораторно культуральным методом в результате исследования мокроты. Контингент обследованных составили 200 пациентов. Клинически у 61 пациента диагностирована пневмония (мужчин - 35, женщин - 26), у 62 - ХОБЛ (мужчин - 43, женщин - 18), у 54 - бронхиальная астма и в 23 - другие заболевания.

Согласно полученным нами данным при пневмониях в качестве этиологических агентов преобладали *Streptococcus pneumoniae* (47%), *Streptococcus haemolyticus* (13,3%) и *Klebsiella pneumoniae* (9%).

При ХОБЛ *Streptococcus pneumoniae* были выявлены в 38% случаев, тогда как *Streptococcus haemolyticus* – уже в 27%, а в 11% были обнаружены количественно значимые *Staphylococcus aureus*.

При этом в 70% случаев в мокроте больных ХОБЛ были обнаружены эозинофилы в большом количестве (>10 в поле зрения), лейкоциты в 65% в большом количестве (>10 в поле зрения), макрофаги – в 32% (более 10 в поле зрения), что может косвенно говорить об обострении заболевания.

Список литературы

1. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ / Л.И. Дворецкий // Лечащий врач – 2007. – №3.: <http://www.lvrach.ru/2007/03/4534931/>.

2. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по лечению и профилактики. Пособие для врачей / Ред. Чучалин А.Г. - М. - 2005.

3. Караулов А.В., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Хайруллина Р.М., Мавзютов А.Р. Клинико-иммунологические особенности внебольничной пневмонии. Иммунокоррекция. - Уфа. - 2010.

4. Мавзютова Г.А., Кузовкина О.З., Мирсаяпова И.А. Диагностическое значение современных методов микробиологической верификации внебольничной пневмонии в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика - 2015; 60(12): - С. 31-34.

5. Черняк Б.А. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких / Б.А.Черняк / Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина - М. - 2008: - С. 13-29.

6. Sethi S. Bacteria in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? // The Proceedings of the American Thoracic Society - 2004; 1: - P. 109-114.

© Афлятунова С.Ф., 2016

УДК 616.03

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

Бадретдинова Ф.Ф., Хамадьянов У.Р., Мавзютов А.Р.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

В общей структуре заболеваний женских половых органов бактериальный вагиноз (БВ) занимает особое место и встречается у одной трети женщин репродуктивного возраста [1-3]. Общеизвестным является большой процент рецидивов после проведенной терапии. В среднем рецидив БВ развивается примерно у 30% женщин в течение первых трех месяцев после завершения лечения и у 80% пациенток в течение 9 месяцев после лечения. Основная роль в возникновении БВ отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, происходящим в результате воздействия как экзогенных (длительная нерациональная терапия антибиотиками, цитостатиками, частое использование тампонов, спермицидов), так и эндогенных (гормональных изменений, нарушений в системе местного иммунитета) триггерных факторов [2, 4]. В норме защита физиологической экосистемы влагалища осуществляется за счет индигенной флоры

составными частями которой являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионобактерии. Представители перечисленной флоры и влагалищная слизь на слизистой влагалища формируют биопленки занимая экологическую нишу, что является естественным защитным фактором, предупреждающим заселению и последующей адгезии условно-патогенных микроорганизмов, а также проникновение их клеток и продуктов обмена за пределы влагалищного биотопа [2, 4, 5]. Влагалищные лактобациллы синтезируя перекись водорода, подавляют рост облигатных анаэробов и патогенной флоры. Другим защитным фактором влагалищной индигенной микрофлоры является ее способность синтезировать лизоцим и бактериоцины. Такая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность и является основой конкурентного выживания в экологической нише. Большое значение в развитие дисбиотических процессов во влагалище имеет количество гликогена в эпителиальных клетках. В процессе взаимодействия лактобацилл и гликогена образуется молочная кислота, которая придает влагалищу определенную кислотность которая в норме равна рН 3,5-4,5. При бактериальном вагинозе наблюдается смещение рН в щелочную сторону, что приводит к избыточному гидролизу гликогена и обогащению энергетическим субстратом глюкозой влагалищной жидкости. При этом, как правило, метаболиты анаэробной флоры не используются клетками эпителия влагалища и как следствие снижается синтез гликогена. В результате таких изменений возникает дефицит энергетического субстрата для лактобактерий и происходит истощение пула лактобактерий и замещение их условнопатогенной и патогенной флорой. Несмотря на множественность причин развития дисбиотических изменений, наряду с изменением количества и состава нормальной микрофлоры, транзитной (временно присутствующей), именно снижение количества гликогена в эпителиальных клетках условно-патогенной микрофлоры является ключевым моментом в развитии данной патологии. При этом возникает порочный круг (снижение рН - снижение гликогена - уменьшение количества лактобактерий - дальнейшее снижение рН и т.д.). Подобные изменения рН влагалища создают благоприятные условия для развития условно-патогенной флоры и возникновения патологической биопленки нарушая экосистему влагалища, т.е. БВ по сути своей является одной из разновидностью пленочной инфекции. При этом биопленка повышает степень адгезии бактерий к поверхности эпителия, что позволяет им достигать более высоких концентраций и препятствовать проникновению лекарственных препаратов к бактериям, находящимся в пленке в неактивном состоянии [4, 5]. С учетом вышесказанного вполне объяснимо затяжное течение БВ и склонность к его хронизации, неэффективность методов традиционной антимикробной терапии. С другой стороны бактерии

в биопленке трудно распознаются иммунной системой макроорганизма и не поддаются воздействию иммунной системы хозяина. С указанных позиций традиционная терапия бактериального вагиноза несомненно требует новых подходов. Не умаляя значение антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию патогенной флоры следует подчеркнуть, что традиционные методы их применения не только не всегда эффективны а зачастую усугубляют степень дисбиотических нарушений, уничтожая оставшуюся пулу лактобактерии. В связи с этим большой практический и научный интерес представляет изыскание новых методов терапии, которые предусматривали бы разумное ограничение антибактериальной нагрузки, обеспечивали бы искусственную физико-химическую детоксикацию организма.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения дисбиоза влагалища путем создания пролонгированной антибактериальной поверхности.

Материал и методы. Материал исследования включал 104 женщин, активного репродуктивного возраста. Из них 54 больных составили основную группу и 50 - контрольную группу. В контрольной группе применялось традиционное лечение бактериального вагиноза - антибактериальные препараты группы метронидазола, антисептики хлоргексидин, повидон-йод, лактобактерии. Возраст пациенток основной группы варьировал в пределах от 19 до 39 лет (в среднем $26,3 \pm 4,3$ г.), контрольной группы от 18 до 37 лет (в среднем $27,2 \pm 3,9$ г.), что позволяло говорить о сопоставимости женщин исследуемых групп по возрастному цензу. По данным микроскопического исследования влагалищного отделяемого у 13 (24%) больных основной группы и у 12 (24%) в группе контроля выявлен 1-ая степень, у 19 (36%) в основной и у 16 (32%) в контрольной - II ст., у 22 (40%) в основной и у 22 (44%) в контрольной - III степень дисбиоза. Для проведения антибактериальной терапии в основной группе больных нами использована оригинальная методика закрепления лекарственных комплексов *in situ* на поверхности слизистой оболочки влагалища (патент РФ №2564109 от 3 сентября 2015). В клинических условиях способ осуществляется следующим образом: с помощью тампона, пропитанного 0,02% раствором метиленового синего обрабатывается слизистая оболочка влагалища. Затем окрашенная поверхность слизистой оболочки орошается раствором цефоперазона в количестве 1,0 мл. В результате этого на слизистой влагалища формируется комплекс метиленовая синь-цефоперазон, антибактериальная активность которого сохраняется в течение 24-48 часов. Лечебные манипуляции проводили через день 2-3 раза. Поскольку при обильных влагалищных выделениях местное применение антибиотиков затруднено, то данному вмешательству предшествовало санация влагалища с применением энтеросорбентов.

Обычно 2-3-х-кратное применение сорбентов обеспечивает достаточную санацию влагалища от бактериальных полиаминов, вместе с находящимся во влагалище органическими кислотами (уксусной и сукциновой), защищая эпителий последней уменьшая патологические выделения. Для восстановления влагалищного микробиоценоза всем больным основной группы в течение 10 дней назначался натуральный кумыс перорально по 200,0 мл 3 раза в день и интравагинально в виде тампонов, смоченных натуральным кумысом двухдневной выдержки (патент РФ №2393870 от 23.03.2009 г.). Предпосылком применения кумыса явилось наличие большого количества в его составе протеолитических, липолитических ферментов и глюкозидазы оказывающих разрушающее действие на патогенную флору. Антибиотическая активность кумыса является одним из наиболее ценных антибактериальных механизмов его действия. Этот напиток является продуктом смешанного молочнокислого и спиртового брожения кобыльего молока, протекающего под влиянием особых микроорганизмов кумысной закваски. Последняя готовится на кобыльем молоке и чистых культурах дрожжей рода *Torula* и молочнокислых палочек *Lactobacterium bulgaricum*. Использование заквасок, приготовленных на чистых культурах, позволяет получить напиток высокого качества, более постоянного состава и с необходимыми антибиотическими свойствами. Из литературных данных также известно местное применение кумыса для лечения септических аборт до появления антибиотиков. Контроль эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий осуществляли используя аминный тест, путем измерения рН влагалища и микробиологических исследований. Статистическая обработка проводилась по группам женщин с использованием встроенных в программу Excel статистических функций. При проверке нормальности распределений параметров использовались соответствующие процедуры пакета прикладных программ «Статистика 6.0». Достоверными признавались различия, при которых критерий Стьюдента (P) составлял менее 0,05.

Результат и обсуждение. Критериями излечения являлись: 1) отсутствие субъективных жалоб; 2) нормальные выделения по количеству, консистенции, запаху; 3) рН содержимого влагалища <4,5; 4) отрицательный аминный тест; 5) отсутствие «ключевых клеток» в мазках. Кроме того, нами изучено состояние гликогена в клетках влагалищных мазков больных бактериальным вагинозом (БВ) путем использования цитохимического теста. Этот тест использовался в процессе лечения с целью определения эффективности проводимой терапии.

В таблице 1 приведены данные качественного и количественного анализа влагалищного микробиоценоза в динамике.

Таблица 1

**Качественная и количественная характеристика вагинального
микробиоценоза в динамике после окончания лечения бактериального
вагиноза**

Вид микроорганизма	Средняя концентрация бактерий ($X \pm m$) КОЕ/мл					
	Через 3-суток после лечения		Через 1 месяц после лечения		Через 3 месяца после лечения	
Общее микробное число	1	2	1	2	1	2
		6,2±0,15	6,7±0,13	6,8±0,21	7,1±0,23	7,8±0,35
Lactobacillus spp.	5.9±0.21	6.3±0.23	5.7±0.33	7.1±0.15*	5.2±0.21	6.6±0.23*
Bifidobacterium spp	6.1±0.28	5.9±0.36	6.4±0.19	6.6±0.25	4.8±0.29	5.0±0.41
Clostridium spp	2.8±0.18	3.4±0.24	2.6±0.22	3.2±0.26	2.8±0.12	2.5±0.34
Enterobacteriaceae	3.5±0.14	2.1±0.32	3.4±0.38	2.9±0.36	5.2±0.38	3.2±0.32*2*
Staphylococcus spp	3.2±0.43	2.8±0.23	2.7±0.34	3.4±0.45	3.7±0.43	3.3±0.39
Streptococcus spp	2.5±0.54	3.4±0.32	3.6±0.32	3.1±0.27	3.9±0.43	3.8±0.31
Corynebacterium spp	3.1±0.12	2.6±0.26	2.8±0.24	2.5±0.31	2.6±0.23	2.4±0.34
Дрожжеподобные грибы рода Candida	2.1±0.24	2.5±0.34	3.3±0.31	2.1±0.19*	3.3±0.30	2.3±0.24*

Примечание *-статистически значимые отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

При БВ I степени у всех больных основной и контрольной групп после лечения наступило выздоровление и нормализация лабораторных показателей. Из 19 больных с БВ II степени наступило выздоровление у 17 (89,5%) пациенток основной и у 12 (75%) больных в контрольной.

Число рецидивов в основной группе у 2 (10,5%) женщин и у 4 (25%) в контрольной группе. Среди больных с БВ III степени в основной группе выздоровление наступило у 16 (72,7%) женщин и у 14 (63%) женщин в контрольной. Следует отметить, что у 7 (27,3%) пациенток основной группы симптомы болезни возобновились через 3-4 месяца, у 8 (37%) в контрольной. Анализ результатов клинико-лабораторных и специальных

методов исследования у больных основной группы показал, что разработанная методика местной антибактериальной терапии позволяет повысить эффективность местной терапии при бактериальном вагинозе и снизить частоту рецидивов заболевания.

Список литературы

1. Бадретдинова Ф.Ф., Ахматгалиева М.А., Нуртдинов М.А. Комплексная терапия бактериального вагиноза // Медицинский вестник Башкортостана - 2008. - Выпуск №2. - Т.3. - С. 28-32.

2. Мавзютов А.Р., Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии - 2007. - №6. - С. 93-100.

3. Буданов П.В., Стрижакова М.А. Новое в терапии нарушений микроценоза влагалища // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии - 2006. - Т.5. №1. - С. 104-108.

4. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук - М. - 2007; - 19 с.

5. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные особенности бактериального вагиноза так ли все просто? // Школа клинициста - 2010; - 31: - С. 536.

© Бадретдинова Ф.Ф., Хамадянов У.Р., Мавзютов А.Р., 2016

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ГРИППА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Балягутдинов Э.М., Егоров В.Б.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

Проблема гриппа – одна из актуальнейших проблем науки и практического здравоохранения. В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90% от всей регистрируемой инфекционной заболеваемости (до 30 млн. больных; из них 45-60% дети). Структура и распространение ОРВИ у детей и взрослых отличны. Отличается и клиническое течение заболеваний в различных возрастных группах. Несмотря на успехи в создании вакцин, средств химиопрофилактики и терапии, ежегодно эпидемии гриппа охватывают многие страны, причиной чего является уникальная способность вируса гриппа к изменчивости путём генного дрейфа, рекомбинаций генов, что сопровождается модификацией биологических свойств возбудителя [1, 7].

Не вызывает также сомнений факт, что ведущими факторами в развитии клинической симптоматики и исходов болезни являются иммунная и нейроэндокринная системы [3, 7, 8].

Значительный интерес, с целью уточнения патогенеза инфекционных заболеваний представляет цитокины, принимающие участие в воспалительных реакциях [10, 11]. При многих острых вирусных инфекциях, полученные результаты говорят о нарушении продукции эндогенных интерферонов [2, 4, 5, 6, 9].

В свете изложенного целью данной работы явилось изучение динамики клиническо-лабораторных проявлений гриппа у детей первых лет жизни для выбора оптимальных схем терапии.

Материал и методы. Под нашим наблюдением и обследованием находилось 80 детей с неосложненными формами гриппа в возрасте от 1 до 3 лет, находившихся на стационарном лечении в ГИКБ №4 г. Уфы. Во всех случаях этиология заболевания документирована выявлением РНК вируса H1N1 в ПЦР.

Содержание α INF и γ INF определяли твердофазным иммуноферментным методом. Для определения концентрации цитокинов использовали коммерческие наборы реагентов ТОО «Протеиновый контур» (г. С.-Петербург): Pro Con IF2 plus. Исследования проводились согласно

инструкции, прилагаемой к набору реагентов. Уровень цитокинов в крови выражали в пкг/мл.

Сравнение полученных результатов проводили с показателями клеточного иммунитета полученными при исследовании 30 практически здоровых детей.

Результаты и обсуждение. Полученные данные позволили отметить: у 56,3% детей заболевание началось с фебрильной температуры. На второй день болезни при не осложненном течении патологического процесса, фебрильная лихорадка имела место только у 20% детей. Однако полная нормализация температуры у всех больных регистрировалось только на 6-ой день от начала заболевания. Таким образом грипп у детей раннего возраста характеризуется продолжительной лихорадочной реакцией.

Следующим существенным аспектом явилось длительное сохранение симптомов интоксикации. Проявление острого токсикоза (цианоз, рвота, головная боль) имели место в течение первых двух дней болезни. В тоже время интоксикация (вялость, адинамия) регистрировались у 40% детей до 5-го дня заболевания, а полное купирование этих симптомов у всех больных наступало только на седьмой день от начала заболевания.

В период инициации клинических проявлений выраженный катар верхних дыхательных путей был отмечен у 76,2% детей, а к третьему дню болезни он имел место у всех больных. Сохранение отчетливых катаральных симптомов даже на седьмой день болезни регистрировалось у 40% пациентов. Таким образом для гриппа у детей раннего возраста характерно длительное сохранение катара верхних дыхательных путей.

Ещё одной особенностью гриппа у детей следует отметить, что у 40% случаев имело место развитие стенозирующего ларинготрахеита, проявления которого регистрировались до 4-го дня болезни.

Обращает на себя внимание и тот факт, что физикальные изменения в легких у наблюдаемых больных сохранялись до 12-го дня болезни.

Частота развития осложнений гриппа у детей раннего возраста в нашем исследовании составило 23,8% случаев.

Таким образом, грипп у детей раннего возраста имеет ряд существенных клинических особенностей, что требует тщательного выбора терапии.

Следующим этапом исследования явилось изучение клинической эффективности традиционных схем терапии гриппа. Под нашим наблюдением находилось три группы больных неосложненными формами гриппом в возрасте от 1 до 6 лет.

Первую составили 15 детей, получавших антибиотики.

Во вторую вошли те 15 пациентов, которым был назначен Интерферон интраназально.

Третья группа детей (15 больных) получала гормоны.

Анализ полученных результатов позволил отметить, что ни один из названных видов терапии не оказал существенного влияния на динамику лихорадочной реакции. Во всех трех группах нормализация температуры наступила только на пятый день от начала болезни.

Обращает на себя внимание, что даже в третьей группе больных, получавших Преднизолон, проявление острого токсикоза (цианоз, головная боль, рвота) сохранялись у 60% детей и на второй день от начала лечения. В 80% случаев вялость, адинамия наблюдались до 4-го дня болезни. А полное купирование симптомов интоксикации наступало только на 7-ой день болезни.

Выраженный катар верхних дыхательных путей у 60% детей во всех тех группах регистрировался до 5-го дня болезни. А полное исчезновение этих симптомов имело место только на 9-ый день заболевания.

Во всех трех группах было зарегистрировано длительное сохранение поражения дыхательных путей. Физикальные изменения в легких, кашель у 60% всех групп сохранялись до 8-го дня болезни, а полное их исчезновение было отмечено лишь на 10-ый день заболевания.

Наиболее существенные данные получены при учете частоты развития осложнений. Так, даже назначение антибиотикотерапии не предохраняло от развития пневмонии в 57% случаев. Во второй группе больных (получавших Интерферон) частота развития осложнений составила 50%. А у детей, которым был назначен Преднизолон, бактериальные осложнения развились в 80% случаях.

Все вышесказанное определяет необходимость иных новых подходов к терапии гриппа у детей.

Следующим этапом исследования явилось изучение клинической эффективности препарата Анаферон при лечении гриппа у детей.

Под наблюдением находилось 35 детей в возрасте от 1 до 6 лет, которым в качестве специфической и патогенетической терапии был назначен Анаферон детский по общепринятой схеме, а 20 составили группу сравнения.

Анализ полученных результатов позволил выявить существенное положительное влияние препарата на динамику лихорадочной реакции.

У 56,1% детей основной группы начиналось с фебрильной лихорадки. Однако уже на 1-ый день лечения число детей с фебрильной температурой уменьшилось до 20%. Уже на 2-ой день от начала терапии у 51,4% детей температура снизилась до нормальных величин. Анализ средних величин температуры позволил отметить, что уже с 3-дня лечения у всех больных основной группы лихорадки не регистрировалась.

Напротив, в группе сравнения снижение температуры до нормы имело место только на 6-ой день болезни.

В основной группе больных уже с 4-го дня ни у одного больного не регистрировался катар верхних дыхательных путей. Напротив, в группе сравнения эти проявления даже увеличивались к 3 дню болезни и сохранялись до 7-го дня болезни.

Физикальные изменения в легких в основной группе больных купировались уже на 3-ий день лечения, а в группе сравнения кашель, хрипы в легких сохранялись до 12 дня болезни.

Наиболее отчетливый эффект терапии имел место при учете симптоматики стенозирующего ларинготрахеита (СЛТ). Так в течение первого дня лечения симптомы СЛТ исчезали у 21,4% больных, а с третьего дня проявлений СЛТ не регистрировались ни у одного больного. Одновременно купировалась одышка и исчезали физикальные изменения в легких. Напротив, в группе сравнения симптомы стеноза имели место до 4-го дня болезни. Именно у этих больных развилась пневмония и изменения в легких сохранялись до 12-го дня болезни. Так в группе детей получивших Анаферон только в 10% случаев имело место развитие пневмонии. В тоже время у детей в группе сравнения частота развития осложнений регистрировалось у 60% больных.

Таким образом, применение Анаферона в лечении гриппа у детей способствует быстрому купированию клинических проявлений и уменьшению частоты развития осложнений.

Последнее вероятнее всего обусловлено иммуномодулирующим эффектом препарата, изучение которого определило следующий этап исследований. Это и определило следующий этап исследования - определение отдельных показателей иммунной системы

С целью лабораторного изучения иммуномодулирующего эффекта нами было проведено определение уровней IFN- α и IFN- γ . Полученные результаты позволяют говорить о том, что применение Анаферона детского оказывает отчетливый иммуномодулирующий эффект в виде существенного роста уровня IFN- α .

Результаты исследования позволили выявить, что применение Анаферона в основной группе приводило к значительному повышению уровней IFN- α и IFN- γ до $26,61 \pm 1,26$ пг/мл ($P < 0,05$) и $23,18 \pm 1,82$ пг/мл ($P < 0,05$) при $19,43 \pm 1,34$ и $20,18 \pm 1,82$ пг/мл в контрольной группе). Затем продукция IFN- α плавно снижалась, достоверно не достигая контрольных значений в период реконвалесценции. Одновременно с этим, содержание IFN- γ сохранялось на уровне нормальных значений ($21,1 \pm 1,93$ пг/мл).

Заключение.

1. Клинические проявления гриппа у детей первых лет жизни характеризуются рядом особенностей: длительное (до 5 дня болезни) сохранение синдрома интоксикации, продолжительный (до 7 дня от начала

заболевания) катар верхних дыхательных путей, а также высокая частота развития осложнений в виде стенозирующего ларинготрахеита (40% пациентов) и вторичной пневмонии у 23,8% больных.

2. Традиционные схемы терапии гриппа (антибиотики, интраназальный интерферон, гормоны) не оказывают существенного влияния на продолжительность основных клинических симптомов болезни, а также не влияет на частоту развития осложнений.

3. Использование препарата Анаферон детский в терапии гриппа у детей способствует быстрому купированию как общих, так и местных проявлений заболевания, а также существенно уменьшает частоту развития и тяжесть осложнений.

4. Применение Анаферона в лечении гриппа у детей оказывает существенных иммуномодулирующий эффект, который проявляется активации специфического антителообразования и стимуляции выработки эндогенного IFN- α .

Список литературы

1. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / под редакцией акад. РАМН проф. О.И. Киселева, д.м.н. Л.М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В.И. Покровского - М.: Медицинское информационное агентство, - 2012. - 496 с.

2. Ершов Ф.И., Жданов В.М. Интерферон и гомеостаз // Вестник АМН СССР - 1985. - №7. - С. 52-54.

3. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система - Л., - 1988. - 250 с.

4. Лечение интерфероном: Докл. Научн. Группы ВОЗ. Женева. ВОЗ (Серия технических докладов, №676) - М., Медицина - 1984.

5. Лихторович С.А., Вовк А.Д. Вирусы и вирусные заболевания - Киев, - 1985. - С. 44-49.

6. Некоторые аспекты высоких доз экзогенного интерферона при системной красной волчанке / В.А. Савинов, З.С. Алекберова, И.Ф. Баринский, Т.Д. Булатова, В.Л. Кузнецов // Тер. Архив - 1981. - Т.53. №7. - С. 118-121.

7. Першин С.Б., Френкель И.Д., Сидоров В.Д. Нейроэндокринная регуляция иммуногенеза // Иммунология – 1985. - №4. - С. 7-10.

8. Петров Р.В. Иммунология - М., - 1987. - 414 с.

9. Покровский В.И. Влияние интерферона на клинико-лабораторные показатели у больных острым вирусным гепатитом В // Тер. Архив - 1986. - №10. - С. 29-32.

10. Хасанова Г.М., Бикбулатов Р.И., Хасанова А.Н. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций: сборник статей Международной научно-практической

конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» - Уфа: Аэтерна, - 2014. - С. 38-40.

11. Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Новые возможности в профилактике эпидемий гриппа и ОРВИ: Материалы Международной научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности в современных условиях: проблемы и пути решения» - Уфа, - 2015. - С. 142-144.

© Балягутдинов Э.М., Егоров В.Б., 2016

УДК 616.9+616.24-002.5

ТУБЕРКУЛЁЗ И ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ В И С - ВЕЛИК ЛИ ШАНС МИКСТ-ИНФЕКЦИИ?

Барамзина С.В.

ГБОУ ВПО Кировская Государственная медицинская академия,
г. Киров, Россия

Хронические гепатиты В и С (ХГВ и С) - это актуальная проблема у пациентов групп риска. К ним относятся так называемые «социальные болезни» - туберкулез, психические расстройства, ВИЧ-инфекция, заболевания передающиеся половым путём. Больные из перечисленных групп часто ведут асоциальный образ жизни, находятся в тюрьмах, употребляют внутривенные наркотики, у них наблюдается промискуитетное поведение. Все эти факторы значительно повышают риск инфицирования парентеральными вирусными гепатитами [1-4].

По оценкам экспертов ВОЗ только в 2013 году 9 млн. человек в мире заболело туберкулезом (ТБ) и 1,5 млн. умерло от его последствий. В настоящее время ТБ является 2-ой по частоте причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента и уступает только ВИЧ-инфекции.

Гепатиты В и С у больных с туберкулёзом приобретают всё большее значение в связи с высокой частотой формирования хронических форм, бессимптомным течением, трудностями в проведении антибактериальной терапии и риском декомпенсации имеющегося цирроза печени, что приводит к сокращению продолжительности и качества жизни больных и выводит хронические вирусные гепатиты (ХВГ) из положения медицинской проблемы в социальную [1, 5, 6].

Поэтому актуальным является изучение частоты встречаемости

хронических гепатитов В и С у пациентов с туберкулёзом и оценка риска развития микст-инфекции.

Цель исследования: выявить эпидемиологические особенности ХГВ и С в общей популяции и у пациентов с различными клиническими формами туберкулёза за период 2008-2010 гг., находившихся на лечении в областном клиническом противотуберкулезном диспансере (ОКПД) г. Кирова; соотнести эти данные с частотой детекции маркёров HBV и HCV-инфекций у доноров как условно- здорового населения в регионе.

Материалы и методы: для изучения частоты ХГВ и С у больных с туберкулёзом было обследовано 6959 пациентов ОКПД за 3 года в возрасте 18-70 лет (гл. врач Новиков В.Г). При подтверждении туберкулёзной инфекции применялись общепринятые клинико-лабораторные, инструментальные методы; исследование мокроты и других биологических жидкостей на *M. tuberculosis* методом посева, люминесцентной микроскопии, ПЦР в формате «real time» - система GeneXpert Dx System (Cepheid, Саннивейл, Калифорния).

Всем пациентам диспансера было также проведено скрининговое исследование на маркёры вирусных гепатитов С и В (анти-HCV, HBsAg - методом твёрдофазного ИФА). Из всех обследованных, у 537 пациентов с туберкулёзом были выявлены ХГВ, С или В+С. Диагноз ХГВ или С был основан на клинико-anamnestических данных, наличии маркёров ХГВ/С, повышении активности АЛТ > 6 мес., результатах ФГДС, УЗИ органов брюшной полости.

Группу сравнения составили 13222 доноров крови в возрасте 18-65 лет, которые обследовались на наличие маркёров вирусных гепатитов В и С из 6 районов КО за аналогичный период (зав. донорским отделом Махнёва Т.В., КОГБУЗ «Кумёнская ЦРБ»). Определение маркёров вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV) проводили методом твёрдофазного ИФА; изучение эпидемической ситуации по ХГВ и С, туберкулезу основывалось на данных Центра гигиены и эпидемиологии в РФ и КО в 1999–2013 гг. (формы №2) [7]. Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с использованием лицензионных программных средств Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины (\bar{p}), ошибку средней величины (m_p), показатель $T_{\text{прироста/снижения}}$ ($T_{\text{пр./сн}}$), и $T_{\text{пр./сн.среднегодовое}}$ [8], отношение шансов (OR), достоверность различий определяли при помощи коэффициента Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Благодаря всеобщей обязательной вакцинации детей от туберкулёза, введённой в России с середины 1950 г. и использованию современных антибактериальных средств удалось стабилизировать эпидситуацию по туберкулезу и добиться некоторого снижения инцидентности в России, а также смертности [5, 7].

Однако, в Кировской области эпидемическая ситуация по туберкулезу остается напряжённой и неблагоприятной, заболеваемость стабильна и держится на высоком уровне [7].

Показатель заболеваемости туберкулёзом в КО в 2013 году составил $50,7/100.000$ нас., и практически не менялся по сравнению с предыдущими годами (в 2011 г.- $50,9/100.000$ нас., 2010 г. – $51,1/100.000$ нас.). Темп убыли числа больных туберкулёзом с 1999 г. весьма незначительный и составил $T_{\text{сн.}} - 3,7\%$, а $T_{\text{сн.среднегодовое}} - 0,3\%$; тенденция стабильная (изменения отсутствуют). Туберкулез органов дыхания, среди впервые выявленных форм в 2013 году, встречался в 95,6% случаев. Высок также удельный вес больных с лёгочными бацилярными формами туберкулеза 52,9% (в 2011 г. – 58,2, в 2010 г. – 55,2%), которые представляют наибольшую эпидемическую значимость.

Необходимо отметить, что особенностью развития эпидемического процесса при парентеральных вирусных гепатитах в России и регионе является стремительный рост числа впервые выявленных ХВГ. Коморбидность туберкулеза и ХГВ и С негативно сказывается на течении обеих инфекций. Хроническое вирусное воспаление в печени неблагоприятно влияет на туберкулёзный процесс в лёгких, в 2-2,3 раза уменьшая вероятность раннего абацилирования и развития положительной рентгенологической динамики при выписке из стационара. В свою очередь, больные туберкулёзом и ХВГ демонстрируют более выраженный уровень фиброза в печени, по сравнению с больными моноинфекцией [6, 9].

Официальная регистрация хронических вирусных гепатитов началась с 1998 года в России, и с 1999 г. в области [7]. За последние 5 лет в КО наблюдалась устойчивая тенденция к росту числа взрослых с впервые выявленными ХГВ и С с 56,0 в 2007 г. до $57,1^0/100000$ нас. в 2013 г.

С 1999 г. наблюдается постоянный и стабильный рост числа больных ХГС в Кировской области. В 2008-2010 г.г. заболеваемость по ХГС среди взрослых в КО даже несколько превысила российские показатели $42,05-43,46^0/100000$ против $39,1-42,3^0/100000$. В 2013 г. в регионе зафиксирована самая высокая инцидентность по ХГС за весь период наблюдения - $44,6^0/100000$. Темп прироста с начала регистрации (за 15 лет) составил $T_{\text{пр.}} +451,1\%$, а $T_{\text{пр.среднегодовое}} +9,9\%$; (тенденция выраженная). Таким образом, рост заболеваемости ХГС в КО с 1999 до 2013 года у взрослых составил 9 раз.

В настоящее время ХГС преобладает среди всех хронических вирусных поражений печени. Так, на территории региона с 1999-2013 гг. неуклонно повышалась доля ХГС в структуре всех ХВГ с 26,8% в 1999 г., 46,8% в 2003 г. и 77,2% случаев - в 2013 году.

Всеобщая вакцинация новорожденных против гепатита В (с 1997 года) и введение дополнительной вакцинации взрослых в 2007-2010 гг.,

привели к значимому снижению заболеваемости ОГВ и носителей HBSAg во всех возрастных группах. Однако кардинального уменьшения числа больных ХГВ среди взрослых, к сожалению, не наблюдается. Так, в 2006 году показатель заболеваемости ХГВ у взрослых в КО составил - $21,2^{0}/_{100000}$ нас., а в 2013 г. - $12,9^{0}/_{100000}$ нас. Темп убыли числа больных ХГВ с начала регистрации составил $T_{сн.} -10,1\%$, а $T_{сн.среднегодовое} -0,8\%$; тенденция стабильная.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является изучение частоты регистрации ХВГ в группе пациентов с туберкулезом в Кировской области, которые составляют группу риска по парентеральным вирусным гепатитам в связи с асоциальным образом жизни большей части больных туберкулёзом, пребывании их в местах лишения свободы.

Хронические вирусные гепатиты В, С и микст-инфекции В+С в общей когорте из 6959 пациентов с различными формами туберкулёза за 3 года диагностированы у 537 человек ($7,72\pm 0,32\%$) и встречаемость их несколько менялась в разные годы наблюдений: от $5,52\pm 0,46\%$ до $9,48\pm 0,65\%$ случаев.

У больных туберкулёзом чаще регистрировался ХГС - в $4,94\%$ (от $3,43$ до $5,88\%$), реже - ХГВ в $2,12\%$ (от $1,68$ до $2,72\%$), и хронический микст-гепатит В+С был выявлен в $0,65\%$ (от $0,46$ до $1,07\%$) случаев.

Как и в общей популяции пациентов с ХВГ в области, у больных туберкулёзом преобладал удельный вес ХГС за все годы наблюдения ($63,74\%$), с незначительным снижением в 2010 году ($69,8-60,0\%$ случаев).

Больные с ХГВ выявлялись в 2-2,8 раза реже ($27,8\%$ случаев, $p<0,05$), по сравнению с ХГС, но уровень встречаемости ХГВ оставался достаточно стабильным ($24,8-28,7\%$). Обращает на себя внимание достоверное увеличение ($2,1$ раза) по сравнению с 2008 годом удельного веса микст-гепатита В+С в общей структуре ХВГ у пациентов с туберкулёзным процессом (с $0,46$ до $1,07\%$ случаев).

С целью определения риска развития ХГВ или С у больных туберкулёзом по сравнению со здоровыми было проведено обследование на маркёры вирусных гепатитов 13222 доноров крови (условно здоровых лиц) из 6 районов КО. В результате исследования маркёры HBV-инфекции были выявлены у 66 человек ($0,5\%$). Диагноз ХГВ установлен у 64 человек ($0,48\%$). Маркёры HCV-инфекции обнаружены у 33 ($0,25\%$ случаев) доноров, ХГС у 32 ($0,23\%$ случаев).

В целом суммарно маркёры вирусных гепатитов В и С у здоровых доноров регистрировались в $0,75\%$ случаев, а ХВГ - ($0,71\%$ случаев).

Таким образом, в группе больных туберкулёзом в КО маркёры вирусных гепатитов В и С в 2008-2010 гг. встречались чаще в $10,2$ раза по сравнению со здоровыми! При расчёте отношения шансов (OR) вероятность заболеть ХГВ или С в группе пациентов с туберкулёзом была выше в $11,1$

раз (ДИ=8,9-13,7; S=0,1); хроническим гепатитом С в 20,7 раза (ДИ=14,5-29,7; S=0,2); хроническим гепатитом В в 6,5 раза (ДИ=4,6-9,1; S=0,2) по сравнению с донорами. Поэтому больные туберкулезом составляют серьезную группу риска коморбидности с хроническими вирусными гепатитами В и С.

В настоящее время скрининг на маркеры гепатита В и С у больных туберкулезом ограничивается только исследованием анти-НСV и HbsAg, тем самым из поля зрения ускользают латентные формы ХГВ и С, которые могут быть диагностированы при помощи анти-НВсog, RNA_{НСV}, DNA_{НВV}. При множественной лекарственной устойчивости туберкулеза, эксперты ВОЗ рекомендуют ежедневный приём 4-6 противотуберкулёзных препаратов практически без учета сопутствующей патологии и активности митохондриальных окислительных систем. Данная терапия вызывает развитие гепатопатий и побочных реакций, на основные противотуберкулёзные препараты в 15-20% случаев у интактных по ХГВ и С больных [1, 10, 11]. Резистентность к противотуберкулёжным препаратам у больных с ХГВ или С значительно ниже по сравнению со здоровыми. Наличие у больного туберкулезом хронического вирусного гепатита значительно затрудняет активную антибактериальную терапию в связи с её облигатной гепатотоксичностью, вероятностью реактивации вирусного процесса и повышает риск развития острой печёночной недостаточности и комы [6, 11-13]. Скрытое течение ХВГ в условиях минимальных диагностических возможностей усложняет проведение антибактериальной терапии туберкулеза [14]. Поэтому обследование на анти-НВсog IgM, G, НCV_{RNA} и НBV_{DNA}, является необходимым во фтизиатрической службе, т.к. при лечении ТБ с множественной лекарственной устойчивостью применяется широкий спектр антибактериальных средств с облигатной гепатотоксичностью, которые могут привести к реактивации латентного ХГВ или С, вызвать декомпенсацию процесса, и требуют тщательного биохимического мониторинга, а также превентивного назначения гепатопротекторов.

Список литературы

1. ВОЗ. Туберкулёз // Информационный бюллетень ВОЗ, - Женева: ВОЗ; - №104, - 2014.
2. ВОЗ. Гепатит В // Информационный бюллетень ВОЗ, - Женева: ВОЗ; - №204, - 2014.
3. ВОЗ. Гепатит С // Информационный бюллетень ВОЗ, - Женева: ВОЗ; - №164, - 2014.
4. Шахгильдян И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в России и пути совершенствования профилактики этой инфекции / И.В. Шахгильдян, О.Н. Ершова, М.И.

Михайлов и др. // Тез. Докл. IX Научно-практ. конф. Инфекционные болезни и антимикробные средства - Москва - 2011. - С. 11-13.

5. Назаров В.Ю. Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему / В.Ю. Назаров, В.В. Нечаев, А.К. Иванов и др. // Журнал инфектологии - 2013. - Т.5. №2. - С. 90-95.

6. Петренко Т.И. Туберкулёз лёгких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз: автореф. дисс. докт. мед. наук / Т.И. Петренко - Новосибирск: - 2008. - 43 с.

7. Роспотребнадзор по Кировской области и РФ. <http://www.43.gospotrebnadzor.ru> и <http://rospotrebnadzor.ru>.

8. Шкарин В.В. Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости / под ред. В.В. Шкарина, Р.С. Рахманова - Н. Новгорода: Изд. НГМА, - 2009 - 160 с.

9. Оськин Д.Н. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов с изолированным туберкулезом органов дыхания и с туберкулезом, сочетанным с хроническими гепатитами / Д.Н. Оськин, В.Л. Добин // Практическая медицина - 2012. - №56. - С. 96-99.

10. Мишин В.Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного: микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева // Проблемы туберкулеза - 2002. - №12. - С. 18-231.

11. Мишин В.Ю. Побочное действие противотуберкулёзных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Ю.Г. Григорьев - М: Медицина, - 2004. - 207 с.

12. Мутайхан Ж. Переносимость противотуберкулёзных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: автореф. дисс. канд. мед. наук / Ж. Мутайхан - Новосибирск: - 2007. - 43 с.

13. Белянина А.В. Гепатопротекторная и антиоксидантная терапия больных туберкулёзом легких с вирусным и лекарственным поражением печени: автореф. дисс. канд. мед. наук / А.В. Белянина - С-Пб: - 2009. - 39 с.

14. Еналеева Д.Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В // Казанский мед. журнал - 2012. - №2. - Т. ХСIII. - С. 161-166.

© Барамзина С.В., 2016

АНАЛИЗ ОШИБОК ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ

*Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Шайхуллина Л.Р.,
Галиева А.Т., Хасанова Г.М., Назырова Е.А.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Своевременный и правильно поставленный диагноз является залогом эффективного лечения заболевания. При анализе литературы нами было выявлено, что ряд исследователей указывают на трудности и ошибки при постановке диагноза острая кишечная инфекция (ОКИ) [1-4].

Цель исследования - выявить наиболее часты причины ошибочной постановки диагноза ОКИ у взрослых.

Для достижения поставленной цели нам необходимо решить следующие задачи:

1. Провести анализ клинических случаев с ошибочной постановкой диагноза ОКИ.
2. Определить структуру заболеваний, по которым была проведена ошибочная дифференциальная диагностика с ОКИ у взрослых.
3. Определить ведущий симптом, который привел к неправильной первичной дифференциальной диагностике различных заболеваний с ОКИ у взрослых.
4. Определить наиболее частые причины ошибочной дифференциальной диагностики различных заболеваний с ОКИ у взрослых.

Материалы и методы исследования. Материалами исследования являлись медицинские карты стационарных пациентов поступивших в инфекционную клиническую больницу г. Уфы (ИКБ №4) с диагнозом ОКИ в 2014 году в количестве 2634 единицы, а также материалы непосредственного клинического наблюдения 42 пациентов этой больницы с ошибочно установленным диагнозом ОКИ. В исследование не включены больные, диагноз у которых был изменен в приемном покое, и их перевели в стационар соответственно профилю.

В процессе исследования нами были использованы следующие методы: статистический, средних величин, клинического наблюдения, ретроспективный анализ.

Результаты исследования и обсуждение. Всего за 2014 год в ИКБ №4 поступило 2634 взрослых больных с ОКИ, из них 42 пациентам (1,6%), в том числе 23 мужчинам и 19 женщинам возрасте от 18 до 81 лет в

дальнейшем был установлен верный диагноз. Среди этих пациентов у 22 (52,4%) вместо ошибочно поставленного диагноза ОКИ оказалась острая хирургическая патология, у 12 (28,6%) геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), у 4 (9,5%) - обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, у 2 (4,8%) заболевания системы кровообращения, у 1 (2,4%) онкологическое заболевание, у 1 (2,4%) ЛОР-патология осложнившаяся неврологической симптоматикой.

В процессе исследования нами было подробно изучены пациенты с данными заболеваниями с целью определения причин неверно проведенной диагностики.

Наибольшую группу среди пациентов с ошибочно установленным диагнозом составили больные с впоследствии установленной острой хирургической патологией (22 больных или 52,4%). У них были выявлены: острый аппендицит – 9 пациентов (40,9%), острый панкреатит и кишечная непроходимость по 4 (18,2%), кишечное кровотечение – 3 (13,6%), ущемленная грыжа и тромбоз мезентеральных сосудов по 1 пациенту (4,5%).

Среди 9 пациентов с острым аппендицитом было 5 женщин, 4 мужчины в возрасте от 17 до 47 лет. Все они отмечали острое начало заболевания, предъявляли жалобы на острые боли в животе различной локализации. Жидкий стул в первые дни заболевания, отмечался у 66,6% пациентов, у 22,2% стула не было, у 11,1% стул был разжиженным. Тошнота и рвота была у всех больных, не более 5 раз. Температура тела повышалась у всех пациентов, из них в 33,3% случаев лихорадка была фебрильной, в 66,6% субфебрильной. Симптом Щеткина-Блюмберга определялся в 66,6%, Кохера – в 22,2%, Ситковского – в 11,1%. В общем анализе крови (ОАК) у всех были отмечены изменения характерные для воспалительного процесса. Больные с впоследствии установленным диагнозом острая кишечная непроходимость поступили в стационар не ранее 48 часов от момента появления жалоб. У 2 пациентов в анамнезе полостные операции. Основными жалобами являлись боль в животе разлитого характера, рвота до 5 раз в сутки, у 75% отмечался жидкий стул со слизью до 10 раз. Температура тела фебрильная или субфебрильная. В ОАК лейкоцитоз ($10 \cdot 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 30 мм/ч с тенденцией к повышению. Рентгенографически у всех регистрировались чаши Клойбера с горизонтальным уровнем жидкости. Пациенты были переведены в стационар по профилю позже 5 дня, что объясняется стертым течением болезни, учитывая возраст больных. Таким образом, основная клиническая особенность острой хирургической патологии в отличие от ОКИ – это преобладание болевого синдрома над диарейным, нарастание болевого синдрома в динамике, а также отсутствие эффекта от инфузионной

и симптоматической терапии. Наши выводы сходны с описаниями в работах других авторов [4, 5].

Второй по распространенности патологией, при которой был ошибочно выставлен диагноз ОКИ, была ГЛПС. Эти случаи представляют особый интерес, так как часто встречаются в нашем регионе в связи с эндемическим характером ГЛПС для Республики Башкортостан. Из пациентов, чей диагноз был подтвержден серологическим исследованием, нами были выявлены 12 человек (7 мужчин и 5 женщин), контактировавшие с продуктами жизнедеятельности мышей. Больные поступали в стационар в среднем на 4 день от начала заболевания, но не позже 7. Ведущей жалобой было повышение температуры тела до 40°C градусов более 3 дней, острое начало заболевания. Рвоту отмечали половина пациентов кратностью более 3 раз в день. Жидкий стул отмечался у всех пациентов, но не превышал 7 раз в сутки. Боли в животе отмечали 75% пациентов, у 25% были тяжесть и боли в пояснице. Средние значения белка в общем анализе мочи (ОАМ) 0,6 г/л, тромбоцитов в ОАК $68 \cdot 10^9$ г/л. Таким образом, диарейный синдром при ГЛПС является проявлением интоксикации, что совпадает с мнением ряда исследователей [1, 3].

Сходную клинику с ОКИ имели пациенты с обострением хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта: с хроническим панкреатитом (3 человека), с синдромом раздражённого кишечника (1 человек). Больные с обострением хронического панкреатита предъявляли жалобы на боли в животе опоясывающего характера, тошноту, рвоту до 7 раз у 66,6% пациентов, обильный жидкий стул до 10 раз у всех больных была субфебрильная температура. В анамнезе погрешности в диете накануне заболевания. Показатели диастазы в моче превышали норму 1200-1525 Ед/л (при норме до 1000 Ед/л) и на фоне лечения снизились до нормы.

Нередко под маской ОКИ протекают заболевания системы кровообращения. Таких пациентов в исследуемой нами группе было 2 человека с диагнозами: инфаркт миокарда и синдром слабости синусового узла, в возрасте соответственно 81 и 38 лет. Госпитализированы через 24 часа от начала появления симптомов. Оба пациента имели отягощенный анамнез: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, аритмия. Начало заболевания было острым и сопровождалось гипертоническим кризом, при аускультации сердца выслушивалась аритмия, акцент 2 тона над аортой. Беспокоили перебои в работе сердца, головная боль, рвота до 10 раз, не приносящая облегчения, водянистый жидкий стул до 10 раз, дискомфорт в животе. Температура не повышалась. В крови не было воспалительных изменений. По данным электрокардиографии подтверждена патология системы кровообращения, после чего больные переведены в республиканский кардиоцентр. Рассмотрев данные случаи,

диарея был эквивалентом абдоминального синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Из группы онкологических больных к нам в стационар поступил в тяжелом состоянии мужчина 75 лет. Ведущей жалобой был жидкий стул и рвота без подъема температуры, болезненное мочеиспускание малыми порциями с кровью, боли в животе в нижних отделах постоянного характера. В анамнезе аденома простаты в течение 15 лет и оперативные вмешательства по этому поводу. По данным ОАМ свежие эритроциты, биохимического анализа крови - азотемическая уремия (креатинин 1100 ммоль/л, мочевины 38,9 ммоль/л), ультразвуковое исследование выявило объемное образование в стенке мочевого пузыря с распадом. Больной переведен в республиканский онкологический диспансер на 2 суток. В данном примере диарейный синдром был проявлением азотемической уремии.

Пример ошибочной дифференциальной диагностики с ЛОР заболеванием была пациентка, поступившая с диагнозом пищевая токсикоинфекция (ПТИ) на 7 день с момента начала заболевания. Из анамнеза: пациентка с 1 дня болезни обращалась к неврологу, стоматологу, амбулаторное лечение без эффекта. Заболевание развивалось постепенно. Предъявлялись жалобы на боли в левой части лица, головную боль, головокружение, рвоту до 7 раз в день в течение 7 дней, отсутствие аппетита, температура до 38°C. Стул оформленный, болей в животе не было. В отделении в динамике нарастала неврологическая симптоматика: синдром Данцига (+++), синдром Кернига (+), ригидность затылочных мышц. В ОАК лейкоцитоз до $22,8 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ до 46 мм/ч. Окончательный диагноз позволила поставить компьютерная томография, которая выявила гнойный пансинусит. Осложнением заболевания стала флегмона лица, экзофтальм левого глаза, а также гнойный менингит, являвшийся причиной неврологической симптоматики. Во всех 42 случаях ОКИ бактериологическим посевом не подтвердилась.

Выводы:

1. Из проанализированных 2634 случаев госпитализаций с диагнозом острая кишечная инфекция, в 42 (1,6%) случаев в дальнейшем было установлено, что диагноз оказался ошибочным.

2. Среди заболеваний, при которых изначально был поставлен ошибочный диагноз ОКИ, были следующие: группа заболеваний относящихся к острой хирургической патологии (52,4%), ГЛПС (28,6%), поражения желудочно-кишечного тракта (9,4%), заболевания системы кровообращения (4,8%), онкологическая патология (2,4%), ЛОР-патология осложнившаяся неврологической симптоматикой (2,4%).

3. Ведущим симптомом, послужившим причиной первичной ошибочной постановки диагноза ОКИ являлась неправильная трактовка наличия у пациентов диареи (в 80,9% случаев).

4. Наиболее частыми причинами, вызвавшими трудности при первичной дифференциальной диагностике ОКИ были: недооценка болевого синдрома и его нарастание в динамике (в 52,4% случаев), переоценка диарейного синдрома (35,7%), недостаточная настороженность в отношении возраста, анамнеза, данных объективного осмотра, хронических и длительно протекающих заболеваний (28,5%), недоучет клинических проявлений настоящего заболевания, в частности, длительность, частота жидкого стула, отсутствие лихорадки, рвоты (14,2%), недооценка жалоб на другие органы и систем (9,5%), течение болезни неинфекционной патологии с проявлениями диспепсии (2,3%), причем часто наблюдалось сочетание этих симптомов одновременно у одного пациента.

Список литературы

1. Казанцев А.П., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней – М., - 2013. – 496 с.

2. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А. Маски инфекционных болезней – М., - 2003. – 200 с.

3. Хасанова Г.М., Камаева З.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Кучимова Н.А., Рожкова Е.В., Тутельян А.В. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - Москва, - 2014. - С. 329.

4. Хунафина Д.Х., Кутуев О.И., Шамсиева А. М., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П., Бурганова А.Н., Султанов Р.С., Хабелова Т.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Учебно-методическое пособие - Уфа, - 2004. – 20 с.

5. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни – М., - 2013. – 704 с.

© Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Шайхуллина Л.Р.,
Галиева А.Т., Хасанова Г.М., Назырова Е.А., 2016

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А.,
Бурганова А.Н., Гайдукевич С.Р., Гумерова Р.З., Авхатова А.Ф.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, МЗ
РФ, г. Уфа, Россия

Диагностика острых кишечных инфекций (ОКИ) в ряде случаев представляет значительные трудности в связи с полиэтиологичностью, полиморфизмом клинических проявлений, атипичностью течения [1-3].

Все это обуславливает практическую важность дифференциальной диагностики. ОКИ проявляются лихорадкой, рвотой, диареей. Диарея наиболее характерный симптом ОКИ, проявляется в виде гастроэнтерита, энтероколита, колита. Стул имеет характерный цвет, объем, примеси в зависимости от этиологии.

Для кишечных инфекций характерны два клинических синдрома: интоксикационный и диарейный. Кроме этого отмечаются и другие проявления в виде диспептических расстройств (тошнота, рвота, боль в животе, дискомфорт в животе). Такие же проявления свойственны и другим заболеваниям, что порой приводит к трудностям диагностики. Анализ работы кишечно-диагностического отделения инфекционной больницы показывает, что с диагнозом пищевая токсикоинфекция, острый гастроэнтерит, сальмонеллез и др. нередко направляются больные, у которых выявляются иные заболевания, требующие экстренной хирургической помощи.

Из числа 800 больных, лечившихся в кишечно-диагностических отделениях ИКБ №4 г. Уфа, выявлены другие неинфекционные заболевания у 38 больных: из них у 18 хирургический диагноз: острый аппендицит – у 11, непроходимость кишечника – у 3, ущемленная грыжа – у 1, острый панкреатит и холецистит – у 2 больных, у 1 – тромбоз мезентериальных сосудов.

При остром аппендиците появляются вначале боли в животе разной интенсивности, а затем больные отмечают тошноту, редко повторную рвоту. Боли носят локальный характер, могут начинаться в эпигастральной области, а затем «спускаться» в правую подвздошную область. Позднее появляются симптом Филатова, Ситковского, Ровзинга, Щеткина-Блюмберга. Своеобразие замаскированного течения острого аппендицита,

коварство клинического течения требует осторожной оценки болевого синдрома и сопоставление каждого симптома в динамике.

Диагностика, особенно дифференциальная диагностика, болезней поджелудочной железы, сосудистых поражений органов брюшной полости очень трудная, а лечение не всегда эффективно. Единственным радикальным способом в тяжелых случаях является оперативное лечение, а исход не всегда благоприятный. Трудность диагностики обусловлена и тем, что и острый панкреатит (панкреонекроз), как и тромбоз мезентериальных сосудов дают картину многих терапевтических, хирургических и гинекологических симптомов и синдромов, в связи с чем возможны диагностические ошибки.

Установление острых неотложных состояний в брюшной полости должно основываться в первую очередь на данных физических методов обследования (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), правильной оценке анализа лабораторного и инструментального обследования (ОАК, УЗИ ОБП, обзорная рентгенография брюшной полости). Нарастающие боли в животе, упорная рвота, особенно кровавая – тяжелый прогностический признак. Прогрессирующее течение заболевания, поносы, нарастающий лейкоцитоз, слабость требуют неотложной консультации хирурга и решение вопроса неотложного вмешательства.

Клинический пример №1: больная А., 36 лет, поступила в ИКБ №4 02.01. в 14:15 с диагнозом острый гастроэнтерит. Жалобы при поступлении на тошноту, рвоту, жидкий стул до 10 раз, повышенную температуру до 38°C. Причину заболевания точно не знает. При осмотре состояние тяжелое, выраженная интоксикация, температура 35,6°C, ЧД 20 в мин., ЧСС 82 в мин., АД 110/70 мм рт. ст. в последующем пульс 140 в мин., ЧД 26 в мин., АД 80/60 мм рт. ст. В связи с ухудшением состояния больная переводится в хирургическую клинику с диагнозом: кишечная непроходимость, панкреонекроз? В общем анализе крови нарастающий лейкоцитоз с $17,6$ до $20,6 \times 10^9$, ПТИ 95%, мочевины 10,4 мм/л, креатинин 142 мкм/л, глюкоза 9,0 мм/л, АЛТ 17 ЕД, АСТ 26 ЕД, билирубин общий 18,2 мкм/л, прямой 4,3 мкм/л. В моче белок 0,44 г/л, диастаза 10579 ЕД/л, лейкоциты 1-2-2 в п/зр., эритроциты 1-2 в п/зр., гиалиновые цилиндры 6-4-6 в п/зр., восковидные 0-1 в п/зр. В последующем больная оперирована, установлен диагноз: тромбоз мезентериальных сосудов.

Клинический пример №2: больной И., 76 лет, поступил в ИКБ №4 19.09. с жалобами на повторную рвоту, боли в животе. Болеет длительно, неоднократно лечился у гастроэнтеролога, терапевта по месту жительства. На фоне проводимой терапии в ИКБ №4 у больного повторная рвота желчью, вздутие живота, в последующем угнетение сердечной деятельности, синюшность кожи, потеря сознания, давление падает до 60/30 мм рт. ст. Больной переведен на ИВЛ, проводился непрямой массаж сердца.

Реанимационные мероприятия оказались безуспешными. Больной провел в больнице 8 ч. 55 мин. В анализе крови отмечен лейкоцитоз $18,2 \times 10^9/\text{л}$, глюкоза 7,6 мм/л. Выявлено снижение натрия и калия, в биохимическом анализе – азотемия: мочевина 16,1 мм/л, креатинин 252 мкм/л, билирубин общий 48,3 мкм/л. Заключительный клинический диагноз: кишечная непроходимость? Осл.: ИТШ 1-2 ст. Отек головного мозга, отек легких. Соп.: ИБС. ПИКС. ЦВЗ, Последствия инсульта. Хронический панкреатит. Хронический бронхит. Хронический пиелонефрит. Аденома простаты.

Патологоанатомический диагноз: Осн.: Дивертикулярная болезнь двенадцатиперстной кишки, мешковидный дивертикул нисходящей части двенадцатиперстной кишки диаметром 2,5 см. Осл.: Дивертикулит, перфорация дивертикула. Ограниченный перитонит (150 мл). Паретическая тонкокишечная непроходимость. Отек головного мозга и легких. Венозное полнокровие и паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Правосторонняя мелкоочаговая нижнедолевая пневмония. Соп.: ХИБС. ПИКС задней стенки левого желудочка размером 8,5 см, диффузный кардиосклероз. Стенозирующий коронаросклероз. Атеросклероз аорты III степени. Гипертоническая болезнь. Артериолосклеротический нефросклероз. Хронический атрофический гастрит. Хронический склеротический панкреатит. Двусторонний хронический пиелонефрит. Последствия перенесенного ОНМК: мелкие кисты в левой затылочной доле.

Этот случай является поучительным и позволяет задуматься о необходимости проведения широкой дифференциальной диагностики с неинфекционными заболеваниями, привлечение к этому смежных специалистов, осматривая больных в динамике, используя существующие методы обследования, включая ФГДС, УЗИ, рентгенологическое.

Вопрос дифференциальной диагностики острых кишечных и хирургических заболеваний очень сложен. Внимательный осмотр в динамике, оценка симптомов, доступные методы исследования позволяют своевременно диагностировать хирургическую патологию, а при сомнениях консультировать хирургом. Дифференциальная диагностика – это и есть глубокий анализ фактов (симптомов болезни) для получения целостного представления о больном. Специалист должен оценивать каждый симптом в отдельности и больного в целом.

Список литературы

1. Белоусов А.С. Дифференциальная диагностика органов пищеварения - М., - 1984.
2. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А., Захаренко С.М., Усков А.И. Маски инфекционных болезней - СПб., - 2003.
3. Хасанова Г.М., Камаева З.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Кучимова Н.А., Рожкова Е.В., Тутельян А.В. Эпидемиологическая ситуация по

энтеровирусной инфекции в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - Москва, - 2014. - С. 329.

© Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Бурганова А.Н., Гайдукевич С.Р., Гумерова Р.З., Авхатова А.Ф., 2016

УДК 378.046.4

СОВРЕМЕННОЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Арсланова Л.В., Хабелова Т.А.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

Удельный вес инфекционных болезней в патологии, с которой встречаются врачи разных специальностей неумолимо возрастает. Диагностика и дифференциальная диагностика инфекционных болезней становятся все более сложной задачей из-за эволюции их клинического течения, широкого распространения микст-инфекции, детских инфекций у взрослых. Инфекционные болезни сохраняют свою актуальность и в наши дни, так как они широко распространены, имеют тяжелое течение, появляются новые болезни. Современные условия выдвигают новые требования к профессиональному обучению. Важнейшими из них являются повышение эффективности, содержательности и практическая направленность обучения. Повышение качества учебного процесса непосредственно связана с познавательной деятельностью обучаемого. В практику внедрены инновационные технологии, требующие высокой компетенции специалистов. Врач должен не только много знать, но и уметь применить знания на практике в конкретной ситуации. Цель непрерывного медицинского образования состоит в том, чтобы постоянно поддерживать необходимый рейтинг и улучшать качество врачебной практики. Врач-инфекционист должен приобрести знания, умения и практические навыки по инфекционным болезням, позволяющие ему проводить диагностическую, лечебную и профилактическую работу.

На кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО БГМУ г. Уфа последипломное образование врача-инфекциониста проводится при

прохождении ординатуры и определяется основной образовательной программой высшего образования в ординатуре по специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни». При этом используются междисциплинарный модульный подход, имеющий цель получить компетенции по базовым теоретическим и практическим навыкам и главные универсальные и профессиональные компетенции [2].

Используются инновационные образовательные программы в учебном процессе, созданы учебно-методические комплексы [1].

Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации (ПК) и профессиональной переподготовки (ПП) внедрены на последипломном этапе образования врачей. Используются последние достижения науки и клинической практики, ситуационная адекватность. Проводится тестовый контроль знаний: исходный, текущий и заключительный. Тестирование позволяет детализировать процесс обучения, обеспечить и оценить не только полноту, но и глубину знаний. Несомненным достоинством тестовых заданий является возможность контроля огромного объема учебной информации у большой группы учащихся при относительно небольших затратах времени. В то же время с помощью тестов нельзя выявить умение мыслить, аргументировать, что достоверно улавливается во время собеседования, устного опроса обучаемого. Наряду с тестированием эффективным методом обучения и контроля является использование ситуационных задач по различным темам. Решение ситуационных задач помогает в формировании клинического логического мышления, способствует положительной мотивации в углублении знаний у врачей по диагностике и лечению актуальных инфекций. Особое место в активизации процесса обучения врачей занимают тематические семинары по наиболее актуальным инфекциям. В процессе подготовки к семинарам врачи активно работают с медицинской литературой, различными базами данных в интернете, что не только повышает знания по теме семинара, но и усиливает интерес к различным областям инфектологии. Использование в работе видео-фильмов, атласов, электронных учебников, мультимедийных проекторов стимулирует образное восприятие проблемы, способствует формированию клинической картины болезни, схем патогенеза, действия лекарственных препаратов, улучшает запоминание материала.

Центральное место в учебно-воспитательном процессе занимают лекции, которые читают опытные педагоги, носят обзорный, проблемный характер. Тематический план лекций включает конкретные нозологические формы, которые являются актуальными для региона и в зависимости от сложившейся эпидемиологической ситуации. Для врачей терапевтического профиля отдельные лекции носят обзорный, проблемный характер. Используется современная литература, в т.ч. методические материалы,

изданные сотрудниками кафедры и курса. Практическая направленность обучения, участие в консилиумах, в конференциях являются обязательным моментом в процессе обучения. Интегрирование с другими специальностями являются неотъемлемой частью обучения. Определенное место в структуре учебно-воспитательного процесса отводится самостоятельной работе обучающихся с рекомендуемой обязательной и справочной литературой.

Таким образом, использование активных форм обучения, самостоятельное изучение учебного материала, использование обучающих программ способствуют хорошей подготовке специалистов, готовых работать практически и выполнять все возложенные на него обязанности и не только в сфере инфекционной патологии.

Помимо инфекционистов ведется обучение врачей смежных специальностей: врачей скорой помощи, терапевтов, педиатров, оториноларингологов, дерматовенерологов и другие.

Приоритетной формой обучения является научно-методическая и консультативно-экспертная поддержка обучаемых. Используются компакт-диски с учебными фильмами, методические руководства, тестовые задания. Сочетания знания и умения в области педагогики, научно-практической медицины, психологии. Практическая и научная деятельность врача оценивается в баллах (кредитах).

Обучение врачей ведется на базе инфекционной клинической больницы, которая представляет собой многопрофильный стационар, в котором лечатся взрослые и дети. Клиническая база имеет профильные отделения, отделение реанимации и интенсивной терапии, лабораторию, отделение функциональной диагностики. Лаборатория оснащена современным оборудованием, позволяющим выполнять клинически, биохимические, серологические, иммунологические, бактериологические, генно-молекулярный анализ, ультразвуковое исследование, фиброэластометрия, рентгенологические методы диагностики.

Список литературы

1. Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Кутуев О.И., Хасанова Г.М. Использование бально-рейтинговой оценки в учебном процессе // Инфекционные болезни - 2014. - Т.12. - С. 57-58.

2. Денисов И.Н. Медицинское образование: ситуация сегодня и пути совершенствования подготовки врачей // Врач, - 2004 - №4.

© Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Арсланова Л.В., Хабелова Т.А., 2016

ВЕТРЯНАЯ ОСПА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П., Петров Д.В., Мамон М.А.,
Гайдукевич С.Р., Абдрахманова Н.И.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

Герпесвирусная инфекция является одной из актуальных современных проблем в силу широкого распространения и утяжеления течения заболевания [1-3]. Герпесвирусы способны пожизненно персистировать в организме человека как эндогенная инфекция и вызывать различные формы заболевания на фоне развития возрастного иммунодефицита. Известно 8 антигенных серотипов: вирусы простого герпеса 1 типа и 2 типа, ветряной оспы – опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса человека 6, 7 и 8 типов.

Источником инфекции являются больные и вирусоносители. Вирус обнаруживается в носоглоточной слизи, слюне, слезной жидкости, генитальном секрете, менструальной крови, сперме, моче и в крови. Учитывая актуальность проблемы, нами проведен анализ заболеваемости ветряной оспой.

Ветряная оспа – антропонозная вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным механизмом передачи. Возбудителем ветряной оспы является вирус семейства Herpesviridae. Заболевание контагиозное. Механизм передачи - контактный, капельный, гемоконтактный, которые реализуются различными путями: контактно-бытовой, воздушно-капельный, половой, парентеральный, вертикальный. Восприимчивость высокая. Ветряная оспа на территории Российской Федерации при отсутствии вакцинопрофилактики остается неуправляемой инфекцией и сохраняется высокая заболеваемость этим заболеванием и в настоящее время.

Цель исследования: определить клинические особенности ветряной оспы по материалам инфекционной клинической больницы (ИКБ) №4 города Уфы за 2015 год.

Материалы и методы исследования. Материалами для исследования послужили результаты клинического наблюдения 233 пациентов, находившихся на стационарном лечении в боксовом отделении ИКБ №4 города Уфы с января по декабрь 2015 года с диагнозом: ветряная оспа.

Результаты и обсуждение. Нами проведен анализ заболеваемости ветряной оспой по данным ГБУЗ РБ ИКБ №4 за 2015 год.

Всего было госпитализировано 233 больных разных возрастных групп, при этом в возрасте до 1 года – 28 больных, от 1 до 3-х лет – 38 чел., от 4 до 6 лет – 40 чел., от 7 до 14 лет – 21 чел., от 15 до 17 лет – 21 чел., от 18 до 30 лет – 71 чел., старше 30 лет - 14 пациентов. Среди исследуемых больных лиц мужского пола было 130, женского – 103. Дети составили 59,7% (139), взрослые – 40,3% (94 человека).

Поступали больные в течение всего года, но максимальное поступление в стационар регистрировалось в декабре-марте (от 20 до 35 человек в месяц).

Заболевание протекало в целом типично, в среднетяжелой форме, сопровождалось повышением температуры, высыпаниями на коже, начинаясь с головы, лица, распространяясь на туловище. Отмечались разные варианты начала заболевания в зависимости от степени его тяжести.

У детей младшего возраста заболевание начиналось остро с повышения температуры до 38-39°C, а к концу первых суток появлялась характерная сыпь. При лёгкой и среднетяжёлой формах экзантема отсутствовала на коже ладоней и подошв. Сыпь имела полиморфный характер с изменением от пятна, папулы, везикул до корочек. Некоторые везикулы нагнаивались, превращаясь в пустулы. На слизистой щёк, мягкого и твёрдого нёба, миндалин обнаруживалась экзантема, затем мелкие пузырьки, а позже быстро заживающие эрозии.

В начальном периоде заболевания у лиц более старшего возраста отмечался синдром интоксикации, повышалась температура тела, затем возникало жжение и зуд кожи.

В периоде разгара также появлялась сыпь: пятно, превращающееся в везикулу, заполненную серозной жидкостью. Везикулы располагались группами на фоне гиперемии и отёчности кожи, локализуясь в области каймы губ, крыльев носа, на лбу, щеках, ягодицах, задней и внутренней поверхности бёдер, предплечий, кистей рук. Через несколько дней содержимое пузырьков мутнело. После вскрытия везикул образовались эрозии, которые в последующем покрывались бурыми корочками. Весь процесс поражения кожных покровов разрешался в течение 10-14 суток.

Регистрировались и атипичные формы кожного герпеса (у 20 человек): abortивная, отёчная, геморрагическая, язвенно-некротическая форма поражения кожных покровов, поражение слизистых оболочек, глаз, половых органов. У одного больного развивался ветряночный энцефалит. Другие тяжелые висцеральные формы ветряной оспы (поражение периферической нервной системы, пневмонии, гепатит) не наблюдались.

Герпесвирусы могут циркулировать в организме с нормальной иммунной системой бессимптомно, но у людей с подавленным

иммунитетом могут вызывать тяжёлые заболевания со смертельным исходом. Герпесвирусы обладают онкогенной активностью и играют важную роль в развитии некоторых видов лимфом, рака шейки матки, саркомы Капоши и др.

У лиц старшего возраста по мере развития возрастного иммунодефицита ветряная оспа протекала тяжелее, сопровождалась наличием продромального периода в виде недомогания, слабости, головной боли, озноба, появлением со 2-3 дня болезни обильной везикулезно-папулезной сыпи, сопровождавшейся выраженной интоксикацией и высокой температурой.

Сыпь имела полиморфный характер. У некоторых больных отмечались элементы на слизистых оболочках. Появление сыпи сопровождалось зудом. Одновременно увеличивались периферические лимфатические узлы. Диагностика во всех случаях не представляла трудностей и основывалась на клинико-эпидемиологических данных.

Гемограмма при ветряной оспе чаще проявлялась лейкоцитозом ($9-11 \times 10^9$ /мкл), нейтрофильным сдвигом (65-75%), ускорением СОЭ до 20-25 мм/час. Проводилось симптоматическое, антигистаминное, противовирусное, местное лечение.

Этиотропная терапия проводилась 15 пациентам при раннем поступлении, при наличии выраженной интоксикации и лихорадки, использовался ацикловир в таблетках в дозе 1000-1200 мг в сутки в течение 5-7 дней. Выписаны все с выздоровлением.

Таким образом, на современном этапе ветряная оспа остается актуальной проблемой для практического здравоохранения из-за высокой заболеваемости. Клиника заболевания остается типичной, наблюдается более тяжелое течение заболевания у пациентов старшего возраста.

Список литературы

1. Герпесвирусная инфекция / под ред. А.К. Полукчи – М., Эксма, - 2009. – 304 с.
2. Хасанова Г.М., Файзуллина Е.В. Здоровая семья – основа процветания общества: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-медицинская работа: состояние, проблемы и перспективы развития в современном обществе» – Уфа, - 2011. - С. 66-73.
3. Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции у детей в практике педиатра и семейного врача – СПб: Элби, - 2007. – 634 с.

© Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П., Петров Д.В., Мамон М.А.,
Гайдукевич С.Р., Абдрахманова Н.И., 2016

НЕКОТОРЫЕ КРИТЕРИИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

Галимова Э.Ф., Валишин Д.А., Галимов Ш.Н., Ибрагимов Ш.И.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Нейроинфекции у детей, в структуре которых ведущее место занимают серозные менингиты (СМ), представляют серьезную медицинскую и социальную проблему [1–3]. Серозное воспаление ликвора может быть обусловлено как вирусами (энтеровирусы, герпесвирусы, вирус паротита, клещевого энцефалита, лимфоцитарного хориоменингита и др.), так и бактериями (боррелии, хламидии, лептоспиры, микобактерии туберкулеза). Большинство вспышек возникает в летнее время года и характеризуются крутым подъемом эпидемической кривой с последующим ее волнообразным течением. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) характеризуются полиморфизмом клинических проявлений и вовлечением в эпидемический процесс всех групп населения, независимо от половой принадлежности [6, 8]. Распространение этой инфекции в детских коллективах носит, как правило, взрывной характер; минимальный инкубационный период при этом составляет не более 2-3 дней. Тропизм энтеровирусов (ЭВ) ко многим тканям и органам человека определяет значительное многообразие клинических проявлений, вызванных одними и теми же представителями этой группы.

Ранняя этиологическая диагностика СМ у детей является одной из важных проблем, поскольку во многих случаях помогает избежать проведения различных необоснованных диагностических исследований и нерациональной при вирусных инфекциях антибиотикотерапии [10]. Традиционно для лабораторной диагностики СМ применяют серологический и культуральный методы. Эти методы трудоемки, требуют значительных временных затрат и позволяют судить о перенесенной инфекции ретроспективно. Применяемые в настоящее время лабораторные исследования (ПЦР, ИФА) значительно улучшили диагностику СМ [11], однако широкое их использование в практической медицине остается ограниченным. Доказано, что ЭВ вызывают иммуносупрессию и нарушают микроциркуляцию, повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, способствуют провоцированию бактериальных осложнений.

Одним из перспективных методов совершенствования диагностики различных заболеваний в клинике инфекционных болезней в настоящее

время является определение основных цитокинов в циркуляции – сыворотке крови [4]. Для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания необходимо определять концентрацию как про- так и противовоспалительных цитокинов, так как баланс между двумя группами во многом определяет характер течения и исход заболевания.

Появились новые представления о роли мозга в иммунитете. Так, мозг, помимо уже известных психических функций, обладает высокоэффективным набором лимфоидных и нелимфоидных клеточных элементов и их продуктов, осуществляет иммунные функции, а также участвует в генерации и регуляции иммунных ответов ЦНС и общей иммунной системы организма. Иными словами, существует иммунный барьер мозга [7, 8]. Экспрессия провоспалительных цитокинов в норме низка, резко возрастает при повреждении и стрессе. Из представленных литературных данных следует, что универсального механизма иммунного ответа для всех инфекций не существует. Каждый вариант иммунного ответа сопряжен с особенностями клинических симптомов, что свидетельствует о неразрывной связи иммуногенеза, клиники и тяжести инфекционного процесса [9].

Целью исследования явилось уточнение некоторых механизмов развития иммунопатологических реакций при менингитах энтеровирусной этиологии, а также оценка эффективности диагностики в зависимости от тяжести течения патологического процесса с учетом периода болезни.

Материалы и методы.

Обследовано 32 ребенка в возрасте от 1 месяца до 15 лет, больных энтеровирусной инфекцией. Диагноз подтверждался ПЦР (выделение ДНК вируса). Были проведены исследование некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови различными формами ЭВИ. Концентрацию в крови цитокинов определяли методом ИФА с помощью стандартных тест-систем на иммуноферментном анализаторе «Anthos 2020» (Австрия), как описано в работах [3, 5]. Во вторую группу входили дети с диагнозом герпетическая ангина. Группу сравнения включены больные, поступившие на стационарное лечение ГКБ №4 г. Уфы с диагнозом: ЭВИ, но с отрицательным ПЦР. У всех больных забор крови производился в острый период на 2-5 сутки болезни и в период реконвалесценции на 12-14 день болезни. В обследуемой группе девочки составили 47,5%, мальчиков – 52,5%. Средний возраст детей $6 \pm 2,4$ года. В обследуемую группу входили больные следующими клиническими проявлениями: серозный вирусный менингит (СВМ) – 25%, герпетическая ангина – 75%. Исследования проводили на базе ЦНИЛ БГМУ. Для статистической обработки использовали пакет программ «Statistica 6,0». Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение.

Заболевание обычно начиналось остро с головной боли, рвоты, повышения температуры, першения в горле и заложенности носа. Большинство заболевших 24 (75,0%) связывают эпизод заболевания с переохлаждением, у 6 (18,7%) отмечался контакт с больным серозным менингитом и лишь 2 (6,5%) не могли установить причинно-следственной связи. Менингеальный синдром был стабильным у всех больных. Определялись симптомы Кернига у 20 (62,5%) детей, ригидность затылочных мышц - у 22 (68,8%), верхний и нижний Брудзинского - у 12 (37,5%). Для менингеальных симптомов были характерны нестойкость и диссоциация менингеальных знаков. Например, при выраженной ригидности мышц затылка наблюдалось отсутствие нижнего Брудзинского. Менингеальные симптомы, как правило, исчезали через 2-4 дня после проведенной люмбальной пункции. У 3 (9,4%) больных первых лет жизни отмечались проявления энцефалитических реакций в виде горизонтального нистагма, повышения сухожильных рефлексов, общего беспокойства. Эти неврологические симптомы были быстропроходящими и обусловлены циркуляторными нарушениями и отеком нервной системы.

Спинальная жидкость была обычно прозрачной или слабо опалесцирующей, вытекала частыми каплями или струей. Плеоцитоз у большинства больных колебался в пределах 200-400 (в среднем составлял 240-242) клеток в 1 мкл и в начальном периоде болезни носил смешанный характер; через 7-10 дней клеточный состав ликвора сменялся явным преобладанием лимфоцитов. Концентрация белка в ликворе была в пределах нормативных величин и в среднем колебалась от 0,17 до 0,25 г/л. Концентрация сахара в ликворе имела некоторую тенденцию к снижению или оставались на нижней границе нормы. Со стороны гемограммы при поступлении отмечались СОЭ в пределах нормативных показателей, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом вправо. Через 5-7 дней: снижение показателей СОЭ, лейкоцитоз сменялся лимфоцитозом и лейкопенией. Интерпретация ликворологической картины позволила трактовать данные изменения как проявления серозного воспаления мозговых оболочек. Цитокиновый профиль в ликворе у больных с энтеровирусной инфекцией не изучался, из-за невозможности быстрой доставки биоматериалов в лабораторию.

Проведены исследования цитокинов в сыворотке крови пациентов, в частности, ФНО α (фактор некроза опухоли – TNF α) и ТФР β 1 (трансформирующий фактор роста бета 1 – TGF- β 1), а также ИЛ-10 и ИЛ-4. Результаты представлены в таблице.

**Содержание цитокинов в сыворотке крови больных
энтеровирусной инфекцией (пг/мл) (M±m)**

Наименование цитокинов	Группа обследуемых детей			
	Серозно-вирусный менингит		Герпетическая ангина (ЭВИ)	Группа сравнения
	разгар болезни	период реконвалесценции		
TNF- α	17,4±0,38	9,8±0,45	37,8±1,1	10,0±0,61
TGF- β 1	48,7±0,71	12,04±0,48	25,6±1,4	12,05±0,54
ИЛ-10	33,2±2,46	26,8±1,46	22,3±2,4	26,3±2,4
ИЛ-4	13,7±0,8	17,8±1,4	23,8±1,5	21,8±1,2

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

TGF- β 1 в разгар заболевания у больных СВМ в 3,8 раза превышал условную норму (48,7 против 12,04 пг/мл), а у пациентов с герпангиной данный показатель был выше условной нормы в 2,2 раза (25,6 против 12,04 пг/мл), различие между показателями двух групп было достоверным ($p < 0,001$). TNF α у больных с синдромом герпангины был в 3,8 раза выше, чем у здоровых добровольцев (37,8 и 9,8 пг/мл соответственно), при СВМ этот показатель превышал условную норму. При анализе динамики показателей ИЛ-10 выявлено, что в разгаре заболевания СВМ содержание данного цитокина в сыворотке крови было на 73,6% выше нормы, к периоду реконвалесценции отмечалось его уменьшение до контрольных показателей. У 41,7% больных, переболевших герпетической ангиной, содержание ИЛ-10 в сыворотке крови оказалось ниже результатов, полученных в группе сравнения, однако эти различия были недостоверны ($p > 0,5$).

Таким образом, установлено, что особенности патологического процесса в остром периоде СВМ оказывают влияние на цитокиновый статус местного иммунитета, что проявляется выраженными изменениями концентрации провоспалительных цитокинов при этой патологии в сравнении с другими формами ЭВИ. Полученные данные позволяют предположить, что при ЭВИ иммунная защита идет по пути стимуляции клеточного иммунитета.

Представленные литературные сведения и собственные результаты свидетельствуют, что подъем заболеваемости серозным менингитом энтеровирусной этиологии приходился на летне-осенний период года, а снижение заболеваемости - на зимне-весенний. Возрастной состав больных серозным менингитом определялся детьми дошкольного возраста. Исход серозных менингитов во всех случаях был благоприятным, и средняя продолжительность госпитализации составляла 19 койко-дней.

Цитокиновый профиль сыворотки крови может рассматриваться как вспомогательный индикатор тяжести течения.

Список литературы

1. Алиев Н.Н. Влияние энтеровирусов пациентов с острыми кишечными инфекциями на территории Азербайджанской Республики в 1995-2004 гг. / Н.Н. Алиев, Л.И. Рустанова, К.Н. Алиев, Ф.Дж. Таизаде // Эпидемиология инфекционных болезней – 2007. – №2. – С. 8-11.
2. Антонов В.Н. Вирусные заболевания как предрасполагающий фактор развития вторичных ото- и риногенных бактериальных менингитов / В.Ф. Антонов, Н.А. Мальгинова, Е.В. Коваленко, Ю.А. Лебедева // Вестник оториноларингологии – 2005. – №6. – С. 10-12.
3. Валишин Д.А. Цитокиновый профиль при энтеровирусной инфекции / Д.А. Валишин, Ш.И. Ибрагимов, Н.И. Абдрахманова, Н.Г. Аюпова, Э.Ф. Галимова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета – 2013. - №4. – С. 130-134.
4. Васильева Г.И. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Цитокины и воспаление - 2001. - №12. - С. 101-109.
5. Галимов Ш.Н. Цитокиновый спектр сыворотке крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии / Ш.Н. Галимов, Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов // Пермский медицинский журнал – 2012. – Т.29. - №6. – С. 58-63.
6. Ищанова Ш.Ж. Современное клиническое течение серозных менингитов энтеровирусной этиологии / Ш.Ж. Ищанова, Б.А. Сагынбаева, Р.А. Умарова // Вестник Южно-Казахстанской Медицинской Академии – 2006. – №2(28). – С. 58-59.
7. Лозовская Л.С. Значение вертикальной передачи энтеровирусов в эпидемиологии врожденных вирусных инфекций / Л.С. Лозовская, Э.А. Хелленов, Е.А. Шумская // Акушерство и гинекология - 1995. - №2. - С. 26-29.
8. Михайлов Е.В. Менингиты энтеровирусной инфекции у детей современные подходы к диагностике и особенности клинического течения / Е.В. Михайлов, А.В. Штейнберг, И.Г. Еремеева // Инфекционные болезни – 2008. - №6 (1). – С. 3-4.
9. Палеев, Н.Р. Вирусная инфекция и миокардиальная патология / Н.Р. Палеев // Вестник Российской Академии Медицинских Наук – 2006. – №9-10. – С. 95-98.
10. Троценко О.Е. Энтеровирусная инфекция: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, терапия, профилактика / О.Е. Троценко, Н.В. Кожевникова., Г.М. Воронкова / Пособие для врачей – Хабаровск, - 2008. - 84 с.

11. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children // A. Mukai, V. Krebs, C. Bertoli, T. Okay // *Pediatr. Neurol.* – 2006. – Vol.34, №1. – P. 25.

© Галимова Э.Ф., Валишин Д.А., Галимов Ш.Н., Ибрагимов Ш.И., 2016

УДК 616.916.4-07

КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

Гарас Н.Н., Иванова Л.А., Андрийчук Т.Р.

ВГОУ Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы, Украина

Эпштейна-Барр вирусная инфекция (ЕБВИ) остается актуальной и важной медико-социальной проблемой, обусловленной ubiquitous распространенностью возбудителя, потенциальной онкогенностью, все более широким спектром патологических проявлений, возможностью атипичного течения с преобладанием затяжных и рецидивирующих форм, которые регистрируются у 1/3 больных, отсутствием средств специфической терапии и профилактики [1, 3].

До недавнего времени инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, считался абсолютно доброкачественным заболеванием, поскольку основными клинико-патогенетическими проявлениями этой инфекции считался доброкачественный лимфопролиферативный процесс [4]. Однако на современном этапе учеными накоплены знания, освещающие вопросы иммунопатологии и иммунорегуляции при ЕБВИ, которые заставили пересмотреть отношение к этому заболеванию и доказать возможность его затяжного, персистирующего и хронического течения, возможность развития угрожающих осложнений (миокардит, полинейропатия, тромбоцитопения), генерализации процесса (в иммунокомпроментированных детей), а также опасных последствий болезни в виде лимфопролиферативных заболеваний (лимфомы, лимфогранулематоз) и аутоиммунных состояний [1]. Значительный полиморфизм клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, полиорганистность поражений [2, 5], отсутствие четких клинико-параclinical критериев и отсроченностью во времени результатов

доступных лабораторных тестов, а иногда и невозможность их проведения, затрудняют диагностику заболевания на догоспитальном этапе и при поступлении в стационар.

Цель исследования – оптимизировать диагностику и лечение инфекционного мононуклеоза у детей путем изучения современных особенностей течения и анализа диагностической ценности клинических, инструментальных и лабораторных показателей в верификации заболевания.

На базе инфекционного боксированного отделения капельных инфекций КМУ «Областная детская клиническая больница» (г. Черновцы) с соблюдением принципов биоэтики обследовано 65 детей, больных инфекционным мононуклеозом, которые находились на стационарном лечении за период 2014-2015 гг. На основании вариантов установления заключительного клинического диагноза сформировано 2 клинические группы наблюдения. Первую клиническую группу (I) сформировали 42 ребенка, заключительный клинический диагноз заболевания у которых верифицирован на основании комплекса клинико-гематологических критериев, ко второй (II) клинической группы сравнения вошли 23 ребенка, больных серологически подтвержденным инфекционным мононуклеозом. По основным клиническим признакам группы наблюдения достоверно не отличались. Дизайн исследования предусматривал анализ результатов комплексного клинико-anamnestического, лабораторного и инструментального исследования у детей исследуемой когорте и представителей клинических групп наблюдения с последующим исследованием диагностической ценности результатов в подтверждении заболевания.

Установлено, что для больных инфекционным мононуклеозом детей характерные клинические особенности, в частности, внезапное начало заболевания (в 93,8%) с лихорадки выше, чем 37,5°C (в 80%), наличие экссудативного тонзиллита (в 81,6%), подчелюстной и шейной лимфаденопатии (в 90,7%), затрудненного носового дыхания (в 78,4%) и гнусавости голоса (в 73,8%).

Увеличение размеров печени по среднеключичной линии в пределах возрастной нормы установлено у 50% детей I клинической группы и 65,5% больных с серологически верифицированным заболеванием ($p > 0,05$). В обеих группах гепатомегалия в основном ограничивалась значениями от 2 до 3,5 см (в 33% и 43,5% детей I и II клинической группы соответственно, $p > 0,05$). В 70% случаев в обеих клинических группах отмечается клинико-инструментальное соответствие размеров печени. Сонографически установлено повышенная эхогенность паренхимы печени у 19,1% больных I клинической группы и 23,8% пациентов с серологически верифицированным заболеванием ($p > 0,05$).

Пальпаторно спленомегалия определялась в 44,7% обследованных детей, в частности, у половины (56,5%) представителей II клинической группы и трети (33,3%) больных с клинически установленным диагнозом. Сонографически спленомегалия определялась у 57,4% обследованных детей, в частности, 60% представителей II клинической группы и 54,8% больных с клинически установленным диагнозом ($p > 0,05$). Повышенная эхогенность паренхимы селезенки наблюдалась в четверти представителей I клинической группы и трети больных с серологически верифицированным инфекционным мононуклеозом ($p > 0,05$). Вместе с тем, значения диагностической ценности клинко-инструментальных показателей характеризовались появлением псевдоотрицательных или псевдоположительных результатов.

Типичными лабораторными критериями инфекционного мононуклеоза ЭБВ этиологии верифицированы лейкоцитоз (в 82,6%) и относительное содержание атипичных мононуклеаров в периферической крови более 10% (в 78,3%). Установлено, что лейкоцитоз 9 Г/л и более наблюдался у 80% обследованных детей, в частности, у 78,5% представителей I клинической группы и у 82,6% пациентов с серологически верифицированным инфекционным мононуклеозом ($p > 0,05$). У 61,5% обследованных детей уровень лейкоцитоза не превышал 16 Г/л. Так, указанные значения встречались у 57,2% детей с клинически установленным диагнозом и у 69,6% представителей II клинической группы ($p > 0,05$).

Регенераторный сдвиг лейкоцитарной формулы, который оценивали по относительному содержанию палочкоядерных нейтрофилов более 5%, встречался в 83,1% обследованных детей, чаще – у детей I клинической группы (88,1% против 73,9%, $p > 0,05$).

Среднее относительное содержание атипичных мононуклеаров в когорте обследованных детей составило $15,8 \pm 1,3\%$ и встречалось у 73,8% детей, больных инфекционным мононуклеозом. В то же время, информативное относительное содержание атипичных мононуклеаров (более 10%) наблюдалось у половины пациентов (53,8%).

Установлено, что несмотря на достоверно высшее относительное содержание атипичных мононуклеаров у детей с клинически установленным диагнозом ($20,5 \pm 2,0\%$ против $12,7 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$), доля детей с информативным относительным содержанием клеток-виروцитов оказалась достоверно большей среди пациентов с серологически верифицированным инфекционным мононуклеозом (78,3% против 40,4% у представителей I клинической группы, $p < 0,05$).

В подтверждении инфекционного мононуклеоза ЭБВ этиологии явления экссудативного тонзиллита, лимфаденопатии и наличие атипичных мононуклеаров в периферической крови оказались высокоспецифическими

(90%, 95% и 78% соответственно), однако с большой долей ложноотрицательных результатов.

Таким образом, учитывая недостаточную диагностическую ценность клинико-anamnestических, сонографических и лабораторных показателей в выявлении инфекционного мононуклеоза у детей, что подтверждалось низкими значениями отношения правдоподобия и показателей риска, использование их целесообразно лишь в комплексе.

Список литературы

1. Дриганова М.Б. Анализ эффективности повторного курса иммунотерапии с учетом индивидуальной клеточной чувствительности к интерферону альфа у детей с Епштейн-Барр вирусной инфекцией / М.Б. Дриганова, Г.П. Мартынова, Л.М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение – 2013. - №4. - С. 29-32.

2. Котлова В.Б. Оптимизация лечения Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у детей / В.Б. Котлова, С.П. Кокорева, А.В. Трушина // Детские инфекции - 2015. - №3. - С. 43-48.

3. Хмелевская С.А. Использование иммуностропных препаратов в терапии больных с реактивацией Епштейн-Барр вирусной инфекции, протекающей в форме мононуклеоза / С.А. Хмелевская, И.А. Зайцева // Вестник новых медицинских технологий - 2010. - №3. - С. 142-146.

4. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, JL Sullivan // New Eng. J. Med. - 2010. - Vol.362. - P. 1993-2000.

5. Odumade O.A. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H. Blafour // Clin. Microbiol. Rev. - 2011. - Vol.24. - P. 193-209.

© Гарас Н.Н., Иванова Л.А., Андрийчук Т.Р., 2016

**ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

*Годовалов А.П.^{1,2}, Быкова Л.П.², Никулина Е.А.¹, Ожгибесов Г.П.¹,
Ларин А.Э.², Ларина П.М.²*

¹ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД России по Пермскому краю,
г. Пермь, Россия

²ГБОУ ВПО Пермский государственный медицинский университет имени
академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Россия

Микрофлора толстого кишечника представляет собой сложную экологическую систему, ведущая роль которой состоит в защите организма от колонизации условно патогенной и патогенной микрофлорой. К факторам, поддерживающим нормальный состав бактерий в кишке, относятся: конкуренция за использование питательных веществ, изменение внутрипросветного уровня рН, утилизация кислорода аэробами, продукция короткоцепочечных жирных кислот, молочной кислоты, энзимов, бактериоцинов [8]. Сбалансированный состав микрофлоры толстой кишки является одним из факторов, определяющих нормальное функционирование слизистого барьера кишечника. Нарушение кишечного микробиома может привести к угнетению метаболической и секреторной активности клеток кишечного эпителия, снижению резистентности слизистых барьеров, изменению метаболизма колоноцитов и повлиять на местный иммунный ответ [5, 6]. При дисбиозах кишечника образуется ассоциативный патомикробиоценоз, который выявляется при язвенной болезни, болезни Крона и других состояниях. Микробиоценоз толстого кишечника представлен ассоциацией самых разнообразных микроорганизмов, поэтому необходима всесторонняя оценка ассоциативного симбиоза. Необходимость тщательных исследований обусловлена и возможностью перехода состояния патомикробиоценоза в хронический воспалительный процесс [8] и формированием полимикробной бактериальной биопленки определенного состава [2]. Ранее нами было показано участие грибково-бактериальных ассоциаций в развитии воспалительных заболеваний дыхательных путей [1]. Выявлено преобладание сочетания разных микроорганизмов, чаще грибов рода *Candida* с представителями родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Участники грибково-стрептококковых ассоциаций проявляли высокую резистентность к противомикробным препаратам [1]. Подобные факты указывают на возможность взаимного влияния микробов-ассоциантов и

обмене информацией между ними. Поскольку микроорганизмы играют ключевую роль в формировании и регуляции патомикросимбиоза важно установить механизмы симбиотического взаимоотношения.

Цель исследования – изучить изменения микробиоценоза толстого кишечника при воспалительных заболеваниях, вызванных *Staphylococcus aureus*.

Материалы и методы. Проведено микробиологическое исследование содержимого толстого кишечника 664 человек с воспалительными заболеваниями толстого кишечника. Из образцов готовили последовательные серийные разведения с использованием физиологического раствора *NaCl*. Посев материала осуществляли на среды Плоскирева, Левина, Эндо, Сабуро, Вильсона-Блер, висмут-сульфит, кровяной и желточно-солевой агары. Для оценки роста лакто- и бифидобактерий использовали среды Блаурокка и МРС. После инкубации в течение 24-48 ч. при 37°C оценивали количество выросших колоний, а идентификацию выделенных культур проводили по тинкториальным и культурально-биохимическим свойствам. Количество бактерий в 1 гр. биологического материала вычисляли по числу выросших колоний микроорганизмов - колониеобразующих единиц (КОЕ). Количество выделенных микроорганизмов выражали в виде значения десятичного логарифма числа КОЕ/г массы биологического материала.

При проведении исследований всех пациентов распределили на две группы. Первую группу составили пациенты, у которых был обнаружен *Staphylococcus aureus*. Вторую группу (группа сравнения) составили пациенты, у которых не были обнаружены грибки рода *Candida*, патогенная микрофлора, *Staphylococcus aureus*, не было снижено количество лакто- и бифидобактерий.

Статистический анализ данных проводили с использованием непарного варианта *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных исследований было установлено, что в сравниваемых группах встречаемость типичных вариантов *Escherichia coli* несколько отличалось. Так, в 1-й группе типичные варианты *Escherichia coli* в количестве не менее 10^7 КОЕ/г обнаружены в $95,2 \pm 2,2\%$ случаев, а во 2-й – в $99,5 \pm 0,4\%$ ($p=0,05$). Количество *E. coli* в первой группе было $7,2 \pm 0,1 \log_{10}$ КОЕ/г, а во второй – $7,8 \pm 0,1 \log_{10}$ КОЕ/г ($p < 0,05$). При анализе встречаемости нетипичных вариантов *E. coli*, статистически значимо чаще в 1-й группе пациентов обнаруживались лактозанегативные и гемолитические варианты *E. coli*. Так, лактозонегативные варианты кишечной палочки в 1-й группе обнаружены в $24,0 \pm 4,0\%$ случаев, а во второй – $0,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), гемолитические – в $20,7 \pm 2,5$ и $0,6 \pm 0,4\%$ соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, биохимически

неактивные варианты *E. coli* были обнаружены только в первой группе – 4,1%. Известно, что не типичные варианты *E. coli* часто выделяют при диарейных заболеваниях, они обладают набором факторов патогенности и способны быстро нарушать целостность клеток [3] и чаще чем типичные штаммы *E. coli* обладают множественной антибиотикорезистентностью [4, 7]. Среди других энтеробактерий (*Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp.), существенных отличий как по встречаемости микроорганизмов, так и по степени обсемененности не выявлено ($p>0,05$).

При анализе встречаемости кокковой микрофлоры выявлено, что в 1-й группе статистически значимо чаще присутствуют бактерии рода *Enterococcus* – $54,9\pm 3,2\%$ (во 2-й группе – $36,8\pm 6,0\%$; $p<0,05$). Однако, обсемененность материала в 1-й группе существенно ниже – $6,5\pm 0,3$, чем во 2-й – $7,3\pm 0,2 \log_{10}$ КОЕ/г ($p<0,05$).

Частота встречаемости коагулазаотрицательных стафилококков статистически значимо в сравниваемых группах не отличалась ($p>0,05$). В 1-й группе эти микроорганизмы выделены в количестве $5,6\pm 0,4$, а во второй – $4,7\pm 0,2 \log_{10}$ КОЕ/г ($p>0,05$).

Наличие *S. aureus* в толстокишечном биотопе существенно не влияет на численность бактерий рода *Lactobacillus*. Однако, установлено снижение численности *Bifidobacterium* spp. в 1-й группе – $8,9\pm 0,2 \log_{10}$ КОЕ/г (во 2-й – $9,3\pm 0,1$; $p<0,05$).

Взаимодействия, как между микробными сообществами, так и внутри них играют ключевую роль в формировании микробиоты человека и влияют через неё на здоровье.

В настоящем исследовании показано, что при наличии в кишечном микробиоценозе *S. aureus* бактерии *E. coli* приобретают ряд нетипичных свойств, что, вероятно, отражается, как на функционировании кишечного эпителия, так и организма в целом [5, 6, 9]. Кроме этого выявлены изменения численного состава энтерококков и бифидобактерий. Как известно, бифидобактерии, лактобактерии и энтерококки обладают наиболее выраженными антагонистическими свойствами по отношению к патогенным представителям микрофлоры.

Заключение. Показано, что наличие *S. aureus* в толстом кишечнике сопряжено с уменьшением количества *Bifidobacterium* spp. и бактерий рода *Enterococcus*. Снижение количества важных микробов-антагонистов может быть фоном для развития стафилококковой экспансии и последующих патологических состояний.

Список литературы

1. Годовалов А.П. Значение грибов рода *Candida* при воспалительных заболеваниях дыхательных путей / А.П. Годовалов, Л.П.

Быкова, Г.П. Ожгибесов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) – 2008. – Т.82, №7. – С. 10-12.

2. Рыбальченко О.В. Ультраструктура микробных биопленок при межклеточных взаимоотношениях бактерий в сообществах / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондаренко, О.Г. Орлова // Журн. микробиол. (ЖМЭИ) – 2014. – №4. – С. 87-92.

3. Boguen R. Ability of *Escherichia coli* to produce hemolysis leads to a greater pathogenic effect on human sperm / R. Boguen, F. Treulen, P. Uribe, J.V. Villegas // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol.103(5). – P. 1155-1161.

4. Colonna B. Organization of aerobactin, hemolysin, and antibacterial resistance genes in lactose-negative *Escherichia coli* strains of serotype O4 isolated from children with diarrhea / B. Colonna, L. Ranucci, P.A. Fradiani, M. Casalino, A. Calconi, M. Nicoletti // *Infect. Immun.* – 1992. – Vol.60(12). – P. 5224-5231.

5. Conway T. Commensal and Pathogenic *Escherichia coli* Metabolism in the Gut / T. Conway, P.S. Cohen // *Microbiol. Spectr.* – 2015. – Vol.3(3). – doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014.

6. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease / O. Goulet // *Nutr. Rev.* – 2015. – Vol.73(1). – P. 32-40.

7. Janicka G. The resistance to betalactam antibiotics of lactose-positive and lactose-negative strains of *Escherichia coli* / G. Janicka, D. Wojciechowska, K. Hareńska, J. Porada, C. Kłyszajko // *Acta. Microbiol. Pol.* – 1997. – Vol.46(4). – P. 399-403.

8. Nagpal R. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation / R. Nagpal, M. Kumar, A.K. Yadav, R. Hemalatha, H. Yadav, F. Marotta // *Benef. Microbes.* - 2015. - Vol.8. - P. 1-14.

9. Strijbis K. Intestinal colonization by *Candida albicans* alters inflammatory responses in Bruton's tyrosine kinase-deficient mice / K. Strijbis, O.H. Yilmaz, S.K. Dougan, A. Esteban, A. Gröne, C.A. Kumamoto, H.L. Ploegh // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9(11). – P. e112472.

© Годовалов А.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А., Ожгибесов Г.П., Ларин А.Э., Ларина П.М., 2016

МЕСТО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Голованова Е.В.

Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет
имени А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

Распространенность хронических вирусных гепатитов (ХВГ) в последние годы неуклонно увеличивается. В настоящее время в мире насчитывается около 350 миллионов больных хроническим гепатитом В и более 150 миллионов больных гепатитом С. Коварство хронической гепатотропной инфекции состоит в длительном бессимптомном течении и частом развитии тяжелых осложнений. Вирусные гепатиты являются основной причиной развития цирроза печени и первичного рака печени – гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Базисное лечение ХВГ – противовирусная терапия (ПВТ), адекватной и полноценной альтернативы которой не существует. В последние годы появилось много новых лекарственных препаратов прямого противовирусного действия, благодаря чему сделан значительный прорыв в эффективности лечения больных ХВГ. Появились безинтерфероновые схемы лечения, которые значительно уменьшили кластер больных, не получавших полноценную ПВТ из-за наличия противопоказаний для применения интерферона (ИФН). Однако, еще остается большое количество больных, которые не имеют возможности проводить базисную терапию. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием экономических возможностей у пациента при невозможности получить необходимую терапию за счет регионального бюджета. Терминальные стадии заболевания (стадия декомпенсированного цирроза печени), наличие тяжелой сопутствующей патологии, беременность у женщин с активным течением ХВГ также могут быть причиной невозможности проведения полноценного противовирусного лечения [1, 16]. В таких случаях пациент нуждается в терапии, способствующей укреплению мембран гепатоцитов и поддержанию функций печени.

Известно, что после внедрения вируса в организм и, в частности, в системный кровоток и печень, он оказывает патологическое воздействие на ткань печени, способствуя развитию и поддержанию хронического воспаления. В патогенезе повреждения печени при ХВГ большое значение имеют прямое цитотоксическое действие на гепатоцит, стимуляция синтеза большого количества провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс с

образованием свободнорадикальных форм кислорода, повреждающих клетку.

Хронический некрвоспалительный процесс в печени сопровождается развитием клинических проявлений, прежде всего в виде диспепсического и астенического синдромов. Часто пациенты не обращают внимание на эти симптомы, связывая их наличие с усталостью, переутомлением, другими сопутствующими заболеваниями, и не обращаются к врачу или не проводят рекомендованную ПВТ, считая ее не обязательной. Однако, при персистирующем хроническом воспалении функционирующая ткань печени уменьшается, поскольку поврежденные гепатоциты не регенерируют в полном объеме, процессы коллагенообразования превалируют над резорбцией, что приводит к постепенному формированию цирроза печени, портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. О хроническом воспалении в печени свидетельствует наличие у пациента цитолиза: стойкого подъема аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз. О прогрессирующей трансформации в цирроз печени свидетельствует снижение белково-синтетической и детоксицирующей функций печени: снижается уровень белка и альбумина в сыворотке крови, повышается уровень плазменного билирубина, развиваются нарушения в свертывающей системе крови, прогрессирует энцефалопатия.

Для лечения больных с ХВГ, которым по различным причинам не может быть проведена ПВТ, применяются препараты, имеющие мембранопротективные, противовоспалительные, антиоксидантные, противофибротические свойства. К таким препаратам относятся препараты различных фармакологических групп: эссенциальные фосфолипиды (ФЛ), урсодезоксихолевая кислота, силимарин и др. Укрепляя мембраны гепатоцитов, нормализуя обменные процессы путем восстановления работы мембранных транспортеров, гепатопротекторы способствуют уменьшению воспаления и поддержанию функций печени, косвенным образом снижая риск прогрессирования заболевания, не заменяя ни в коем случае противовирусных препаратов.

Одним из широко применяемых мембранопротективных препаратов является Эссенциале-форте Н, содержащий 76% эссенциальных фосфолипидов EPL (3-sn- или полиенил-фосфатидилхолин). Их главным активным компонентом, в свою очередь, является 1,2-дифосфолипид фосфатидилхолин (ДЛФХ), доля которого составляет 52%. Механизм действия препарата заключается в том, что фосфолипиды EPL замещают эндогенные ФЛ и способствуют восстановлению поврежденных биомембран гепатоцитов и органелл клеток печени, нормализации функций мембранных транспортеров. Кроме того, ДЛФХ может поддерживать и/или стимулировать некоторые мембранные функции различных органов и

тканей, в том числе регулировать деятельность мембранной ферментной системы, сдерживать содержание и активность P450 2E1 (CYP2E1) цитохрома, уменьшать количество свободных радикалов и усиливать деятельность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионредуктазы, уменьшая воспаление в печени и поддерживая детоксицирующую функцию печени [2]. Снижение интенсивности воспаления приводит к снижению коллагенообразования и снижению риска и скорости развития фиброза печени [11].

Эффективность Эссенциале-форте Н у больных с ХВГ изучена в исследованиях с включением более 900 пациентов с хроническим вирусным гепатитом [4, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 15, 16]. Три из них – это исследования с высоким уровнем доказательности: рандомизированные, двойные-слепые плацебо-контролируемые. Еще в 8 исследованиях проводилась оценка EPL в комплексной терапии с интерфероном альфа. По результатам всех исследований отмечено улучшение функции печени и положительная динамика в отношении клинических симптомов.

Так, в одном из РКИ [3] 50 пациентов с HBsAg-положительным хроническим активным гепатитом были рандомизированы на 2 группы, одна из которых (основная, n=25) получала Эссенциале® форте Н 1800 мг/сутки, вторая (контроль, n=25) – плацебо в течении года. Улучшение тканевой структуры печени (по данным биопсии через 12 месяцев) выявлено у 92% пациентов в основной группе и у 40% в группе плацебо. Кроме этого, получено существенное достоверное снижение уровня АЛТ ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо в первые же 3 месяца лечения, этот эффект прослеживался на протяжении всего периода терапии. Как и ожидалось, отсутствовали различия между группами в уровнях вирусной нагрузки

В другое РКИ с аналогичным дизайном [17] были включены 60 пациентов с HBsAg-положительным хроническим активным гепатитом, которые получали Эссенциале® форте Н 1800 мг/сутки (основная группа) или плацебо в течении 6 месяцев. По анализу результатов исследования отмечено быстрое и стойкое снижение уровня трансаминаз по сравнению с исходными в основной группе (для АЛТ $p = 0,0005$, для АСТ $p = 0,017$). У больных, получавших Эссенциале® форте Н, выявлено более выраженное снижение интенсивности клинических симптомов (вздутие живота, тошнота, отсутствие аппетита и повышенная утомляемость) по сравнению с плацебо. При этом, как и в первом исследовании, отсутствовали явные различия между группами по динамике уровня вирусной нагрузки. Во время лечения не отмечалось побочных эффектов, ни один из пациентов не прекратил лечение, не потребовалось коррекции дозы.

Крупное рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое исследование проведено в европейских странах (Германия, Австрия, Польша и Чехия) с включением 321 пациента с хроническим гепатитом В

или С [12]. Основная (n=158) и контрольная (n=163) группы получали стандартную дозу Эссенциале® форте Н (1800 мг/сутки) или плацебо в комбинации с ИФН-альфа в течении 24-48 недель. Из 321 пациентов 176 завершили исследование: в основной группе - 22 больных с гепатитом В и 70 с гепатитом С, в контрольной - 25 с гепатитом В и 59 с гепатитом С. Отмечено, что комбинация интерферона с Эссенциале® форте Н через 24 недели сопровождалась существенно более выраженным достоверным снижением уровней ферментов цитолиза ($p < 0,05$) в сочетании с более высокой скоростью развития ответа на лечение в сравнении с плацебо (71% и 56% соответственно; $p < 0,05$). Уровни снижения АЛТ через 24 и 48 недель были сходными в обеих группах, при этом эффект развивался быстрее в основной группе [12]. Различий между группами в показателях клиренса вируса, как и в первых двух РКИ, не было отмечено.

Из других работ заслуживает внимания исследование эффективности применения эссенциальных фосфолипидов у беременных [16]. На поздней стадии беременности увеличенная матка смещает печень вверх, что приводит к ухудшению кровообращения, снижению эффективной циркуляции крови из плаценты в печень и ухудшению восстановления поврежденной печени [9]. Поскольку беременность может вызвать ряд физиологических и патологических изменений, частота смертности во время беременности, осложнённой активным течением ХВГ, выше, чем у небеременных пациенток [14], при этом опасность угрожает не только матери, но и плоду, и новорожденному [1]. Хронический вирусный гепатит у беременных уменьшает синтез белка и влияет на репарацию тканей после оперативных вмешательств (например, Кесарево сечение), снижает инактивационную способность эстрогена в отношении альдостерона, обуславливает тенденцию к нарастанию выраженности портальной гипертензии. Кроме этого, имеется риск снижения синтеза факторов свертывания крови и повышения частоты и интенсивности дородового, интранатального и послеродового кровотечений. В связи с этим, гепатопротективная терапия играет очень важную роль в контроле симптомов и течения хронического активного вирусного заболевания печени в период беременности. Тем не менее, у этой категории пациенток врачи очень осторожны в выборе метода лечения. Эссенциале® форте Н является одним из немногочисленных лекарственных препаратов, разрешенных к применению в течение всего срока беременности.

В исследовании, проведенном в Китае, участвовали 117 беременных с активным хроническим гепатитом В [16]. Основная группа, включающая 60 женщин в возрасте 22-35 лет и сроком беременности 12-25 недель принимала полиенил-фосфатидилхолин в дозе 456 мг три раза в день внутрь в сочетании с витамином Е. Группа сравнения, включающая 57 беременных

в возрасте 22-38 лет и сроком беременности 14-36 недель, принимала силибин 140 мг три раза в день внутрь также в сочетании с витамином Е.

Критериями явного эффекта считали регрессию клинических симптомов и снижение уровней АЛТ и АСТ до значений, не превышающих нормальные более, чем 1,5 раза, нормализацию сывороточного билирубина (ТВиL), нормализацию сердцебиения плода. Видимым эффект считали в случае снижения клинической симптоматики, снижения на 50% от исходных уровней трансаминаз и билирубина, нормализацию сердцебиения плода. Эффект считали отсутствующим, если не наблюдали уменьшения выраженности клинических проявлений, а уровни АЛТ, АСТ и билирубина снижались менее, чем на 50% от исходных.

Общая эффективность лечения в основной группе составила 86,7%, при этом в половине случаев наблюдали явный эффект, в 22 случаях – видимый эффект и в 8 – отсутствие эффекта. В группе сравнения общая эффективность составила 66,7% (достоверно ниже, чем в основной группе, $p < 0,05$), в 21 случае наблюдали явный эффект, в 17 - видимый эффект и у 19 женщин – отсутствие эффекта. В основной группе уровни трансаминаз и билирубина снизились достоверно более выражено по сравнению с группой сравнения (табл.). В обеих группах у части пациенток во время лечения отмечалась лёгкая диарея, регрессировавшая без лечения, у других пациенток побочных эффектов или изменений работы сердца плода не прослеживалось, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата [16].

Таблица

Динамика лабораторных показателей беременных женщин с активным течением ХВГ В

Группа		АЛТ (ед/л)	АСТ (ед/л)	ТВи-L (мкмоль/л)
Основная группа	До лечения	215,54±57,46	175,32±40,28	52,83±36,38
	После лечения	61,78±22,33**	53,82±27,63**	17,25±16,28**
Группа сравнения	До лечения	202,67±89,92	191,45±60,67	49,02±34,32
	После лечения	85,48±38,76*	82,54±40,20*	27,01±15,15*

* $P < 0,05$ и ** $P < 0,01$, по сравнению с показателями до лечения; $P < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, Эссенциале® форте Н, содержащий EPL, эффективно снижает воспаление в печени у больных ХВГ в ситуациях, когда проведение базисной ПВТ невозможно, в том числе у беременных с активным течением гепатита. Кроме этого, комбинируя EPL с

противовирусными препаратами, можно добиться наиболее комфортной для пациента переносимости этих препаратов и улучшения качества жизни во время проведения ПВТ, а также ускорения сроков нормализации печеночных ферментов.

Список литературы

1. Cao Z. Chinese gynecotokologol // People's Medical Publishing House, Beijing - 1999, - P. 488.
2. Guoping H., Kaiwang L. et al. Systematic review on treatment of chronic hepatitis with polyene phosphatidyl choline (Essentiale) // Chinese Journal of Evidence-based Medicine, - 2005, - 5(7): - P. 543.
3. Ilić et al. Therapy of HBsAg-positive chronic active hepatitis. The efficacy of essential phospholipids // Die Medizinische Welt - 1991; - 42: - P. 523-525.
4. Ilic et al. Clinical experiences with long-term administration of 'essential' phospholipids) in chronic active hepatitis // Čas. Lék. čes., - 1992, - №26, - P. 801-804.
5. Ilic et al. Efficacy of "Essential" phospholipids in the Treatment of Acute and Chronic Liver Disease // Z Gastroenterol - 1991; - 29: - P. 25-29.
6. Ilic et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine (EPL) in combination with vitamin B complex in the treatment of chronic active hepatitis with cirrhosis // La Clinica Terapeutica - 1988; - 124: - P. 39-46.
7. Jenkins et al. Use of polyunsaturated phosphatidyl choline in HBsAg negative chronic active hepatitis: results of prospective double-blind controlled trial // Liver, - 1982: - 2: - P. 77-81.
8. Jiang N.H. Effect of essentielle plus red sage root on virus hepatitis complicated with fatty liver // Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy - 2004; - 3(21): - P. 233-235.
9. Guoqi L. Guide to effective recov of hepatitis B // People's Military Medical Press, Beijing: - 2004, - P. 100.
10. Lieber C. et al. Polyenylphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients // Hepatology - 2005 - 42: - P. 695.
11. Mei L., Lungen L., Minde Z. Advances of polyene phosphatidyl choline to hepatocellular protective mechanisms // J. Liver, - 2006, 1(11): - P. 43.
12. Niederau et al. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Leich Study Group. Hepatogastroenterology. - 1998; - 45: - P. 797-804.
13. Shen X. Clinical Observation of the Treatment of HBeAg Negative Chronic Hepatitis B with PPC and Interferon Alpha // Chin. J. Pharmacoepidemiol - 2007; - 16: - P. 14-16.

14. Xizhi S., Meiyang L., Naiyi Y. Pregnancy and medicine system diseases // Shandong Science and Technology Press, Jinan: - 2000, - P. 431.
15. Wu et al. Observation on Short-term Curative Effect of Essentiale (Essential Phosphatidyl) on Chronic Hepatitis B // Tibetan Journal of Medicine - 2002, - Vol.23.
16. Wu et al. The Curative Effect of Polyene Phosphatidyl Choline (Essentiale) on Pregnancy Complicating Chronic Hepatitis B // Journal of Clinical Medicine in Practice - 2007; - 11(5): - P. 104-105.
17. Zhang et al. Randomized, Controlled, Double-blind, Clinical Trial of Compound Polyene Phosphatidyl Choline in Treating Chronic Active Hepatitis B // Chin. J. Pharmacoevidiol - 1995, - 1(1).

© Голованова Е.В., 2016

УДК 616.986.7-036.2-039.71(477)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЛЕПТОСПИРОЗА

Гонко Н.В.¹, Задорожная В.И.², Протас С.В.³, Гарас Н.Н.⁴

¹Главное управление Госсанэпидслужбы в Черновицкой области,
г. Черновцы, Украина

²ГУ Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В.
Громашевского НАМН Украины, г. Киев, Украина

³Государственная санитарно-эпидемиологическая служба Украины,
г. Киев, Украина

⁴ВГОУ Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы, Украина

Несмотря на более чем 100-летнюю историю изучения лептоспироза, прошедших от открытия его возбудителя, проблема этой инфекции не только не теряет актуальность, а, наоборот, возникают все новые вопросы, требующие как научного, так и практического решения. Лептоспироз наносит существенный социальный и экономический ущерб даже тогда, когда заболевание характеризуется легким течением и в случаях недиагностированного лептоспироза, а также в связи с возможным повторным заражением другими серологическими группами лептоспир [1-3].

Эпизоотический и эпидемический процессы лептоспироза, как и любой другой зоонозной инфекции, требуют непрерывного мониторинга.

Изучения требует как тенденция развития этих процессов во времени и пространстве, так и условия формирования территорий и групп населения повышенного риска, особенности и причины изменения этиологической структуры заболеваемости и т.п. с целью усовершенствования системы эпизоотологического и эпидемиологического надзора, прогнозирования интенсивности эпидемического процесса, внедрение научно обоснованных профилактических, противоэпидемических и противоэпизоотических мероприятий.

Целью исследования было повышение объективности оценки рисков распространения лептоспироза в современных условиях с обоснованием комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий путем анализа эпидемиологических особенностей лептоспироза.

Материалом для эпидемиологического исследования послужили данные отраслевой отчетности санитарно-эпидемиологической службы и Государственной ветеринарной и фитосанитарной службы Украины.

Установлено, что вспышки лептоспироза на территории Украины возникали нечасто. В основном регистрировалась спорадическая заболеваемость с характерной летне-осенней сезонностью. Доля жителей сел в течении 1994-2014 гг. в общей заболеваемости ежегодно преобладает и составляет от 67,5% до 51%. В то же время, наблюдается корреляция между показателями заболеваемости сельского и городского населения с определенной стабилизацией в течение 3 последних лет. Начиная с 1999, в Украине наблюдается неустойчивая тенденция к снижению заболеваемости лептоспирозом среди людей с несущественным повышением уровня в 2001, 2004, 2007, 2010 и 2014 гг.

Этиологическая структура лептоспироза у больных за последние 10 лет была представлена 14 серогруппами диагностического набора. Всего за период 2003-2014 гг. среди этиологических агентов лептоспироза преобладали лептоспиры серогруппы *Icterohaemorrhagiae*, *Habdomadis*, *Grippotyphosa*, *Romona*. Доля вызванных ими случаев несколько менялась в течение 2003-2014 гг. Так, за последние годы уменьшилась доля заболеваний, обусловленных серогруппой *Romona*. Отмечается рост этиологической роли серогруппы *Canicola* - с 7,07% в 2003 г. до 13,27% в 2013 г. (в 2014 г. - 9,53%). В то же время, основу этиологического спектра в Украине, как и раньше, составляют возбудители серогруппы *Icterohaemorrhagiae*, что обуславливает тяжесть течения (до 70% среди госпитализированных больных) и высокую летальность от лептоспироза (до 20%). Вместе с тем, этиологическая структура лептоспироза имеет достаточно выраженные различия в разных регионах страны. По результатам лабораторного исследования образцов из объектов окружающей среды, в том числе образцов мелких млекопитающих (2003-

2014 г.), также чаще всего определяли лептоспиры серогруппы *Icterohaemorrhagiae*.

При лабораторном исследовании образцов мелких млекопитающих, проводимых в рамках эпидемиологических расследований случаев лептоспироза у людей, доля положительных находок равна 70-100%. Однако заселенность мышевидными грызунами отмечено только в 34,6-44,2% очагов. Доля сельскохозяйственных и домашних животных, как лабораторно подтвержденного источника инфекции, ежегодно является незначительной и колебалась в пределах 1,8%-6,2%. За последние годы среди общей заболеваемости лептоспирозом выросла доля случаев, связанных с открытыми водоемами (рыбная ловля, купание, водные виды туризма и пр.) и составляет в отдельные годы 25%-38%. Только за 7 месяцев 2015 г. из 84 случаев (0,19 на 100 тыс. населения), которые зарегистрированы в Украине, с купанием в водоемах связано 34 (44,4%), за такой же период 2014 г. - из 124 (0,29 на 100 тыс. населения) случаев - 66 (53,2%).

Выводы. Среди этиологических агентов лептоспироза у человека и животных преобладают лептоспиры серогрупп *Icterohaemorrhagiae*. Эпидемиологическую роль в реализации случаев заболевания лептоспирозом играют заселенность мышевидными грызунами и факты пребывания/купания в открытых водоемах.

Дератизация, а также своевременная диагностика лептоспироза и носительства среди сельскохозяйственных и домашних животных с проведением комплекса противозооотических и противэпидемических мероприятий позволит предупреждать загрязнение источников водоснабжения, объектов окружающей среды и открытых водоемов, которые могут использоваться в рекреационных целях. Систематическое информирование населения позволит поддерживать достаточную осведомленность о мерах профилактики и настороженность для своевременной диагностики и эффективного лечения.

Список литературы

1. Случай повторного лептоспироза / С.О. Майорова, Н.А. Стоянова, Н.К. Токаревич // Клиническая медицина - 2007. - №3. - С. 71-72.
2. Сокол А.М. Особливості клініки і діагностики бежовтяничних форм лептоспірозу на сучасному етапі / А.М. Сокол, В.Д. Москалюк, Ю.О. Рандюк // Буковинський медичний вісник – 2008. – Т.12. №3. – С. 30-32.
3. Лептоспирозы / В.И. Лучшев, В.В. Лебедев, С.Н. Жаров и др. // Российский медицинский журнал – 2009. – №4. – С. 47-49.

© Гопко Н.В., Задорожная В.И., Протас С.В., Гарас Н.Н., 2016

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Григорович М.С.

ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, г. Киров, Россия

Принимая во внимание ведущую роль генов, детерминирующих синтез HLA-антигенов, в регуляции степени чувствительности/резистентности индивида к этиологическим факторам всех видов патологии [1, 2, 5], и учитывая, что сами антигены могут использоваться в качестве генетических маркёров предрасположенности к тому или иному заболеванию [3, 4], представляет интерес оценка значимости иммуногенетических факторов риска у больных ОКИ вирусной и бактериальной этиологии с различными вариантами течения и исхода болезни.

Материалы и методы. Для установления роли иммуногенетических факторов в развитии и течении ОКИ бактериальной и вирусной этиологии нами исследованы особенности распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) у детей при сальмонеллезе и ротавирусной инфекции (РИ) в зависимости от особенностей течения и при различных исходах заболевания. Характер распределения антигенов HLA I класса изучен у 214 пациентов (129 больных сальмонеллезом и 85 больных ротавирусным гастроэнтеритом), группу сравнения по этому классу составили 795 практически здоровых жителей той же популяции населения. Молекулярное типирование гена DRB1 выполнено у 37 пациентов и гена DQB1 – у 31 больных сальмонеллезом, группа сравнения включала 133 практически здоровых индивида. Иммуногенетические исследования выполнены в лаборатории иммуногематологии Кировского НИИ гематологии и переливания крови (руководитель лаборатории профессор Зайцева Г.А.). Расчет иммуногенетических параметров осуществлялся с помощью формул, принятых в популяционной генетике. Достоверность различий в характере распределения антигенов в сравниваемых группах определяли по величине χ^2 (критерий согласия) при помощи программы по статистике для IBM PC «Биостат». Этиологическую фракцию (EF), характеризующую силу положительной HLA-ассоциации, рассчитывали при значении величины относительного риска более 2,0 [Sveigaard A., Ryder L. 1994.]. Превентивную фракцию (PF), характеризующую силу отрицательной HLA-ассоциации, рассчитывали при значении относительного риска менее 1,0 [Sveigaard A., Ryder L. 1994.].

Антигены главного комплекса гистосовместимости у больных с различными исходами сальмонеллеза. Анализ полученных данных показал, что у больных сальмонеллезом, по сравнению с контрольной группой здоровых, значительно повышена частота встречаемости антигенов А19 (20,9% против 13,1%; $\chi^2=5,00$; RR=1,75; EF=0,07) и В16 (16,3% против 7,67%; $\chi^2=9,13$; RR=2,34; EF=0,09). Согласно показателям относительного риска (RR) вероятность развития заболевания для обладателей указанных иммуногенетических маркеров в 1,75-2,34 раза превышает таковую при сравнении со здоровыми лицами. У наблюдавшихся пациентов в сравнении с группой здоровых имеются особенности в представительстве фенотипических и гаплотипических комбинаций антигенов главного комплекса гистосовместимости: увеличение частоты встречаемости редкой для популяции региона фенотипической комбинации В7-В16 (3,1% против 0,6%; $\chi^2=4,70$; RR=5,05; EF=0,03) и гаплотипических сочетаний А1-В17 (4,2% против 1,5%; RR=2,88), А10-В16 (1,2% против 0,3%; RR=4,04). Комбинации антигенов с возможным превентивным значением в отношении развития сальмонеллеза установлены не были.

Актуальной проблемой ОКИ и, в частности, сальмонеллеза у детей является выяснение причин, способствующих формированию длительного бактериовыделения после перенесенного заболевания. Анализ частот распределения HLA-антигенов у реконвалесцентных носителей *S. Enteritidis* выявил увеличение встречаемости А19 (33,3% против 13,1%; $\chi^2=6,47$; RR=3,31; EF=0,23). В группе пациентов с длительным бактериовыделением *S. typhimurium* зарегистрировано увеличение частоты выявления антигенов А19 (32,2% против 13,1%; $\chi^2=7,68$; RR=3,15; EF=0,22) и В16 (25,8% против 7,67%; $\chi^2=10,56$; RR=4,19; EF=0,20). В соответствии с показателями относительного риска (RR) вероятность возникновения реконвалесцентного бактерионосительства *S. Enteritidis* при наличии в фенотипе пациентов антигена А19 повышается в 3,3 раза, а при инфицировании сероваром *S. Typhimurium* у обладателей антигена В16 - в 4,2 раза.

У бактериовыделителей *S. Enteritidis* отмечалась тенденция к увеличению частоты выявляемости фенотипических сочетаний А3-А19 (8,3% против 2,8%; RR=3,14), А9-А19 (8,3% против 2,3%; RR=3,91) и гаплотипической комбинации А9-В16 (3,9% против 1,3%; RR=3,08). В подгруппе реконвалесцентных носителей *S. Typhimurium* регистрировалось значительное увеличение лиц с фенотипическими сочетаниями А2-А19 (16,1% против 4,9%; $\chi^2=23,0$; RR=3,72; EF=0,12), В7-В16 (6,4% против 0,63%; $\chi^2=6,11$; RR=10,79; EF=0,06) и гаплотипической комбинацией А2-В16 (2,8% против 0,5%; RR=5,73).

Достоверных отличий в распределении антигенов локусов А и В у больных с наличием постинфекционной кишечной дисфункцией по типу функциональных нарушений ЖКТ в катамнезе сальмонеллеза в сравнении с

группой здоровых не зарегистрировано. Однако молекулярное типирование HLA-маркеров II класса показало, что риск формирования функциональной патологии ЖКТ в течение первого года после перенесенного сальмонеллеза ассоциируется с наличием специфичности DQB1*201 (51,6% против 29,9%; $\chi^2=3,92$; RR=2,11; EF=0,25). Выявленная связь развития неблагоприятных исходов сальмонеллеза у детей представляет определенный интерес, так как гены указанных локусов расположены в непосредственной близости с Ir-генами, контролирующими иммунный ответ. Имеются также сведения о наличии связи аллеля DQB1*201 с дефицитом иммуноглобулина А и слабым иммунным ответом.

Антигены главного комплекса гистосовместимости у больных с различными исходами ротавирусной инфекции. Антигены ГКГС играют чрезвычайно важную роль в противовирусном иммунном ответе. При этом роль молекул HLA I класса определяется их участием в генерации и функционировании вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов CD8, являющихся основным фактором элиминации зараженных вирусом клеток. Результаты исследования показали, что в общей группе больных РИ наблюдалось повышение выявляемости антигена HLA-A26 (9,41% против 2,89%; $\chi^2=7,78$; RR= 3,49; EF= 0,07). Согласно показателю относительного риска (RR), присутствие данного антигена в фенотипе пациентов повышает вероятность возникновения заболевания в 3,49 раза. В общей группе больных РИ выявлено значительное увеличение частоты встречаемости фенотипического сочетания A1-A26 (3,53% против 0,38%; $\chi^2= 7,09$; RR=9,59; EF=0,03), и гаплотипической комбинации A26-B35 (1,9% против 0,06%; RR=3,23).

До сих пор актуальной проблемой РИ является выяснение причин длительного реконвалесцентного вирусывыделения. Не меньший интерес представляет вопрос об уточнении путей формирования функциональной патологии ЖКТ после перенесенной вирусной диареи. Нами выявлены некоторые отличия в распределении антигенов ГКГС у наблюдавшихся пациентов при различных исходах заболевания. Так, у реконвалесцентных носителей ротавирусов зарегистрировано достоверное повышение частоты встречаемости антигенов A26 (14,7% против 2,9%; $\chi^2=10,56$; RR=5,77; EF=0,12), A28 (17,6% против 4,8%; $\chi^2=8,33$; RR=4,24; EF= 0,13) и B35 (58,8% против 24,8%; $\chi^2=17,83$; RR=4,33; EF=0,45). Кроме того, у детей с длительным вирусоносительством наблюдалось увеличение частоты выявляемости фенотипических сочетаний B14-B35(8,80% против 1,01%; $\chi^2=9,83$; RR=9,46; EF=0,08), B16-B35 (8,80% против 1,26%; $\chi^2=7,69$; RR=7,56; EF=0,08), гаплотипических комбинаций A1-B35 (3,30% против 0,40%; RR=8,50), A28-B16 (2,60% против 0,30%; RR=8,87). При этом отмечалась тенденция к снижению частоты выявляемости характерных для здоровой популяции комбинаций A2-A3 (5,9% против 9,7%; RR=0,58) и A1-

B8 (1,5% против 5,1%; RR=0,28), что может указывать на наличие определенной резистентности к развитию реконвалесцентного вирусывыделения у носителей указанных признаков.

Результаты иммуногенетического мониторинга при оценке катамнеза пациентов свидетельствуют о том, что у больных РИ с последующим формированием патологии ЖКТ регистрировалось достоверное увеличение частоты встречаемости антигенов A26 (12,1% против 2,9%; $\chi^2=5,88$; RR=4,61; EF=0,10) и B35 (54,5% против 24,8%; $\chi^2=13,10$; RR=3,63; EF=0,40). При анализе полиморфизма внутрилокусных и межлокусных комбинаций выявлено увеличение частоты встречаемости фенотипических сочетаний A2-A25 (9,1% против 1,38%; $\chi^2=7,16$; RR=7,15; EF=0,08), B16-B35 (9,1% против 1,26%; $\chi^2=8,02$; RR=7,85; EF=0,08) и гаплотипических комбинаций A9-B35 (6,8% против 1,5%; RR=4,79), A2-B35 (4,8% против 1,7%; RR=2,92), A25-B18 (6,3% против 2,1%; RR=3,13). Кроме того, у детей данной подгруппы отмечалось снижение частоты выявляемости межлокусного сочетания A1-B8 (1,5% против 5,2%; RR=0,28), выполняющего, по-видимому, превентивную роль в отношении развития патологии ЖКТ после перенесенной РИ. Данные, полученные при определении степени ассоциации РИ у детей с иммуногенетическими признаками путем расчета коэффициента относительного риска, показывают, что присутствие в тканях определенных HLA-антигенов повышает относительный риск возникновения неблагоприятных исходов заболевания в виде формирования патологии ЖКТ от 3,63 до 4,61 раз, а развитие реконвалесцентного вирусоносительства - от 4,33 до 5,77 раз.

Таким образом, в формировании повышенной чувствительности или резистентности к развитию ОКИ у детей участвуют антигены ГКГС, как первого, так и второго класса. Повышенный относительный риск развития сальмонеллеза у детей ассоциируется с присутствием в тканях антигена A19 и B16, внутрилокусной комбинации B7-B16 и межлокусных сочетаний A1-B17, A10-B16. Присутствие антигена A19 обуславливает риск формирования длительного реконвалесцентного бактерионосительства сероваров *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*. Наличие антигена DQB1*201 ассоциируется с предрасположенностью к формированию патологии ЖКТ после перенесенной сальмонеллеза. Риск развития РИ повышен у лиц, имеющих в фенотипе антиген HLA-A26, и его комбинации A1-A26, A26-B35. Присутствие антигенов A26, A28 и B35 обуславливает предрасположенность к длительному реконвалесцентному вирусывыделению, а наличие антигена B35 повышает риск формирования патологии ЖКТ после перенесенной РИ. Выяснение новых сторон иммунопатогенеза инфекций открывает перспективы использования достижений иммуногенетики в практической медицине, что позволит

персонифицировать подходы и повысить эффективность лечения, профилактики, прогнозирования исхода и течения заболеваний.

Список литературы

1. Койко Р. Иммунология / Р. Койко, Д. Саншайн, Э. Бенджамини; пер. с англ. А.В. Камаева, А.Ю. Кузнецовой / под ред. Н.Б. Серебряной - М: Академия, - 2008. - 368 с.
2. Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт / Пер. с англ. - М.: Логосфера, - 2007. - 568 с.
3. Хасанова Г.М., Тутьельян А.В., Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Арсланова А.А. Прогнозирование течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом по генетическим маркерам // Академический журнал Западной Сибири - 2014. - Т.10. №1. - С. 52.
4. Хасанова Г.М., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) - 2010. - Т.92. №1. - С. 32-34.
5. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2009. - 352 с.

© Григорович М.С., 2016

УДК 616.831-002

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ МИАЛГИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ

*Дидковский Н.А.¹, Малашенкова И.К.², Огурцов Д.П.², Крынский С.А.²,
Хайлов Н.А.², Жарова М.А.¹, Зуйков И.А.¹*

¹ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России,
г. Москва, Россия

²НИЦ Курчатовский Институт, г. Москва, Россия

Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) – хроническое неврологическое заболевание с иммунными расстройствами. В значительной части случаев у больных имеется герпесвирусная инфекция, в частности вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), и нарушения иммунного ответа (уменьшение показателей систем

цитотоксичности, гуморальная недостаточность, снижение уровня цитокинов IFN γ и IL-12). Эти изменения сопровождаются лабораторными признаками системного воспаления [1, 2].

В патогенезе болезней, вызванных ВЭБ (лимфома Беркитта, хроническая активная ВЭБ-инфекция), имеет значение нарушение баланса Th1- и Th2-звеньев иммунного ответа с преобладанием последнего [3, 4]. Изучение связи иммунных нарушений при МЭ/СХУ с репликацией герпесвирусов важно для понимания патогенеза заболевания и для повышения эффективности терапии.

Мы исследовали вирусную нагрузку в слюне и уровни цитокинов в сыворотке крови у 53 больных МЭ/СХУ (30 муж., 23 жен., средний возраст 34 \pm 5 лет). В контрольную группу вошли 30 условно здоровых добровольцев. ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) герпесвирусов человека 6 и 7 типов (HNВ-6, HNВ-7) определяли методом количественной ПЦР. Уровень цитокинов (IFN γ , IL-2, IL-15, TNF α , IL-1 β) оценивали с помощью ИФА. Критерием высокой репликации ВЭБ в слюне было число копий ДНК более 4 lg копий/мл.

Частота обнаружения ДНК ВЭБ при МЭ/СХУ была достоверно выше, чем в контрольной группе и составила 62,3%. Частота обнаружения ДНК HNВ-6 при МЭ/СХУ была 53,2%, а HNВ-7 – 97,2%. При МЭ/СХУ высокая степень вирусной нагрузки ВЭБ в слюне отмечалась в 41,5% случаев.

Высокий уровень вирусной нагрузки ВЭБ у больных ассоциировался с увеличением частоты микст-инфекции ВЭБ и HNВ-6: микст-инфекция была обнаружена у 54,5% больных МЭ/СХУ с низкой степенью репликацией ВЭБ и у 77,2% больных с высокой репликацией ВЭБ.

У 34 пациентов с МЭ/СХУ оценивали концентрацию ДНК HNВ-7 в слюне. Средняя концентрация вируса составила 4,88 \pm 0,32 lg копий/мл. При этом уровень HNВ-7 достоверно различался в зависимости от репликации ВЭБ: при низком уровне репликации ВЭБ концентрация HNВ-7 была 4,32 \pm 0,34 lg копий/мл, а при высоком уровне репликации она составляла 5,53 \pm 0,39 lg копий/мл ($p=0,00007$).

Исследование Тх1-цитокинов показало, что высокое число копий вируса ВЭБ в слюне у больных МЭ/СХУ ассоциировалось со снижением уровня цитокинов в сыворотке крови. Так, уровень IFN γ составил 203,85 \pm 91,14 пг/мл при низкой репликации вируса и 69,07 \pm 41,35 пг/мл при высокой репликации ($p=0,006$). Уровень IL-2 составил 3,26 \pm 1,66 пг/мл и 1,39 \pm 0,86 пг/мл, соответственно ($p=0,03$). Кроме того, у больных была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем Тх1-цитокинов и числом копий ВЭБ в слюне: между IFN γ и уровнем ВЭБ ($r= -0,35$), между IL-2 и уровнем ВЭБ ($r= -0,44$), между IL-15 и уровнем ВЭБ ($r= -0,59$).

В то же время, наличие ДНК ВЭБ в слюне сопровождалось у пациентов повышением уровня провоспалительного цитокина TNF α ($p=0,0498$). Кроме того, у этих больных частота обнаружения TNF α была выше в 4 раза, составляя 79,31% (при отсутствии выделения вируса – 20%), $p<0,01$. Таким образом, наличие ВЭБ в слюне у большинства пациентов ассоциировалось с обнаружением TNF α в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции.

Выводы. При МЭ/СХУ отмечается повышение частоты герпесвирусной моно- и микст- инфекции с обнаружением ДНК вирусов в слюне на клинически значимом уровне. Больные МЭ/СХУ с высокой и низкой вирусной нагрузкой ВЭБ различаются по частоте микст-инфекции (ВЭБ и HHV-6), а также по уровню репликации HHV-7. Обнаруженная связь концентрации ДНК ВЭБ в слюне с уровнем T α 1-цитокинов говорит о том, что у больных МЭ/СХУ с ВЭБ-инфекцией может иметь место недостаточность T α 1-ответа, описанная при других формах ВЭБ – ассоциированных заболеваний. В лечении этой категории больных может быть обоснованным использование аномальных нуклеотидов и рекомбинантных аналогов T α 1-цитокинов.

Список литературы

1. Chapenko S., Krumina A., Logina I., Rasa S., Chistjakovs M., Sultanova A., Viksna L., Murovska M. Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus B19 infection with clinical outcomes in patients with Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *AdvVirol.* – 2012. – С. 205085.

2. Malashenkova I., Krynskiy S., Ogurtsov D., Hailov N., Kazanova G., Gurskaya O., Jarova M., Zuikov I., Domonova E., Silveystrova O., Didkovskiy N. Viral load and T-helper-1-cell cytokines in myalgic encephalomyelitis // *Journal of Neuroimmunology* – 2014. - №275(1-2). - С. 78-79.

3. Lubega J. T-helper 1 versus T-helper 2 lymphocyte immunodysregulation is the central factor in genesis of Burkitt lymphoma: hypothesis. // *Infect Agent Cancer* - 2007. - №2. - С. 10.

4. Mohr I.J., Pe'ery T., Mathews M.B. Translational control in biology and medicine. // NY: Cold Spring Harbor Press, - 2007. - С. 545–599.

© Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Крынский С.А., Хайлов Н.А., Жарова М.А., Зуйков И.А., 2016

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИСТАТИНА С КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*Дмитриев А.С.⁴, Хасанова Г.М.^{1,2}, Валишин Д.А.¹,
Хасанова А.Н.¹, Исхаков Э.Р.³*

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрав России, г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

³Уфимский юридический институт МВД России, г. Уфа, Россия

⁴ГБУЗ РБ Инфекционная клиническая больница №4, г. Уфа, Россия

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая хантавирусная природно-очаговая инфекционная болезнь, занимающая ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. Актуальность проблемы обусловлена тяжелым течением заболевания с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, развитием серьезных осложнений [1-4]. Особого внимания заслуживает развитие острой почечной недостаточности (ОПН) у больных с тяжелой формой ГЛПС. Ранняя диагностика и соответствующая коррекция данного осложнения является основным моментом в снижении летальности от заболевания. Одним из маркеров почечной дисфункции является цистатин С. Элиминация цистатина С из циркуляции осуществляется только посредством клубочковой фильтрации [6].

По данным научной литературы концентрация цистатина С в сыворотке крови может являться прогностическим показателем вероятности развития ОПН у пациентов, находящихся в критическом состоянии [5, 7].

Целью нашего исследования, явилось изучение прогностической значимости цистатина С в развитии тяжелой формы ГЛПС.

Задачи исследования: изучить концентрацию цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания.

Материалы и методы исследования. Определении концентрации цистатина С в сыворотке крови проведено у 105 больных ГЛПС (50 пациентов со среднетяжелой и 55 с тяжелой формами заболевания), в возрасте 18-49 лет. Из исследования исключались пациенты, имеющие хронические заболевания почек, эндокринной и сердечно-сосудистой системы. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

Все манипуляции проводились в соответствии с положениями Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики.

Для определения цистатина С в сыворотки крови использовали коммерческие тест-системы Human Cystatin C ELISA производства фирмы BioVendor. Набор Human Cystatin C ELISA основан на «сэндвич» методе иммуноферментного анализа и предназначен для количественного определения цистатина С в человеческой сыворотке, плазме, моче, спинномозговой жидкости и культуральной среде. Лунки микропланшета покрыты поликлональными специфическими антителами к цистатину С человека.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Среднее значение (M) и ошибку среднего значения (m) вычисляли в Microsoft Excel. Степень взаимосвязи между признаками оценивали методом корреляционного анализа по Спирмену, путём вычисления коэффициента корреляции (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Данные, полученные при изучении цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС представлены в таблице.

Таблица

Концентрация цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания (нг/мл)

Контрольн ая группа	Лихорадочный период		Олигурический период		Полиурический период	
	Средн.	Тяжел.	Средн.	Тяжел.	Средн.	Тяжел.
1529,2 ±254,3	1533,7 ±158,5	2279,3* ±239,2	2798,3* ±266,5	2845,7* ±237,8	1471,5 ±190,1	2406,6* ±214,5
	$p_{\text{сред-тяж}} < 0,05$		$p_{\text{сред-тяж}} > 0,05$		$p_{\text{сред-тяж}} < 0,05$	

* достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе $p < 0,05$.

Исследования показали, что в лихорадочном периоде заболевания отмечается достоверное увеличение концентрации цистатина С по сравнению с контрольной группой, только при тяжелой форме ГЛПС (2279,3±239,2 нг/мл и 1529,2±254,3 нг/мл соответственно). В олигурическом периоде уровень цистатина С был достоверно выше чем в контрольной группе при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания ($p < 0,05$). В полиурическом периоде концентрация цистатина С статистически

достоверно была выше контрольной группы только при тяжелой форме ГЛПС ($2845,7 \pm 237,8$ нг/мл и $1529,2 \pm 254,3$ нг/мл соответственно).

То есть, при среднетяжелой степени тяжести уровень цистатина С повышался относительно группы контроля лишь в олигурическом периоде, тогда как, в лихорадку и полиурию статистически значимых различий с показателями группы контроля выявить не удалось. При тяжелой форме заболевания выявлены достоверные различия концентрации сывороточного цистатина С относительно группы контроля начиная с лихорадочного периода, достигающее максимальных значений в разгар болезни, и снижающееся в периоде полиурии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при среднетяжелом течении заболевания клубочковая фильтрация снижается лишь в олигурическом периоде, что подтверждает наличие прямой корреляционной связи средней силы между концентрацией сывороточных цистатина С и креатинина ($r=0,62$; $p=0,0025$). В фазу полиурии фильтрационная функция почечных клубочков восстанавливается, сопровождаясь снижением уровня креатинина и цистатина С в сыворотке крови.

Увеличение содержания сывороточного цистатина С уже в начальном периоде тяжелой формы ГЛПС, а также наличие сильной прямой корреляционной связи между его уровнем и уровнем креатинина ($r=0,72$; $p=0,018$) свидетельствуют о начале снижения клубочковой фильтрации в ранние сроки данной формы заболевания. Максимальное снижение клубочковой фильтрации происходит в олигурический период ГЛПС и лабораторно проявляется пиковыми значениями концентрации цистатина С и креатинина в сыворотке крови. Однако, корреляционная связь средней силы между этими показателями при тяжелой форме заболевания отрицательная ($r=-0,5$; $p=0,048$), то есть, чем выше уровень креатинина, тем ниже концентрация цистатина С в сыворотке крови. К тому же, статистически значимой разницы между уровнями цистатина С у пациентов среднетяжелой и тяжелой степеней тяжести ГЛПС не выявлены. Данный факт можно объяснить тем, что в олигурический период ГЛПС на концентрацию сывороточного цистатина С, помимо снижения клубочковой фильтрации, может влиять его расходование на ингибирование избытка цистеиновых протеаз, возникающего вследствие массивного цитолиза клеток. Таким образом, чем тяжелее протекает заболевание, тем интенсивнее происходит некробиоз клеток, и тем больше происходит потребление цистатина С на нейтрализацию цистеиновых протеаз, выделившихся при цитолизе, что и приводит к снижению его уровня в сыворотке крови. По-видимому, при среднетяжелой форме ГЛПС разрушение клеток носит не столь обширный характер, чем при тяжелом течении болезни. Сохраняющийся высокий уровень цистатина С в

сыворотке крови при тяжелой форме заболевания в полиурический период, вероятнее всего, говорит о его постепенной элиминации из циркуляции.

Выводы.

1. При тяжелой форме ГЛПС в лихорадочном периоде уровень цистатина С в сыворотке крови статистически значимо выше, чем при среднетяжелой форме заболевания.

2. Высокий уровень цистатина С в сыворотке крови больных в лихорадочном периоде ГЛПС может являться прогностическим показателем тяжелой формы заболевания с развитием острой почечной недостаточности.

Список литературы

1. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №1. – С. 57-59.

2. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №4. – С. 45-47.

3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Международный академический вестник – 2015. – №1(7). – С. 148-150.

4. Хасанова Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис...докт. мед. наук / Г.М. Хасанова – Москва: ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии - 2012. - 321 с.

5. Ahlstrom A., Tallgren M., Peltonen S., Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure // Clin. Nephrol. - 2004; - 62(5): - P. 344-350.

6. Galteau M. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values / Galteau M.M., Guyon M., Gueguen R. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. - 2001. - Vol.39. – P. 850–857.

7. Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // Kidney Int - 2004; - 66(3): - P. 1115-1122.

© Дмитриев А.С., Хасанова Г.М.,
Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Исхаков Э.Р., 2016

ТЕРАПИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Дунаева Н.В.

ГБУЗ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Санкт-Петербург, Россия

В мире по данным ВОЗ около 3% (170-200 млн человек) инфицированы вирусом гепатита С (HCV), 5% (350 млн человек) - вирусом гепатита В (HBV) и порядка 20 млн - вирусом гепатита Д. Естественное течение заболевания неизбежно приводит к формированию цирротической трансформации печени и наступлению летального исхода за счёт декомпенсации в течении ~20 лет. Срок может варьировать в зависимости от различных факторов. Так, факторами риска ускоренного прогрессирования заболевания является употребление более 50 гр. этанола в сутки, мужской пол инфицированного, возраст, ко-инфицирование несколькими вирусами (В+С, В+Д, В+Д+С) [Новак К.Е. и соавт.; 2011, Wu Y-J., 2014] и многообразии генетических вариаций вируса [Wu Y-J., 2014]. В отношении HCV также доказано влияние инфицирования 3м генотипом, ко-инфицирование ВИЧ, уже имевшая место трансплантация печени с последующим реинфицированием трансплантата, инсулиновая резистентность, стеатоз печени, употребление производных конопли. В отношении HBV – инфицирование генотипом С, уровень виремии и предрасполагающие мутации в геноме человека. Доказано снижать скорость прогрессирования фиброза может лишь противовирусная терапия [Wu Y-J., 2014]. Среди больных хроническим вирусным гепатитом, доля достигших цирротической трансформации печени составляет ~20%. Стандартизированная смертность от циррозов различной этиологии достигает 1 млн в год (2% от общемировой) [Mokdad A.A. et al., 2014], помимо этого часть больных погибает в результате мелагнизации. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы достигает 2-15% при HBV-инфекции [Chen C-J., 2006; Sinn D.H., 2015], 3% - при HCV-инфекции [El-Serag H.B., 2014].

Ведение пациентов циррозов печени вирусной этиологии представляет собой комбинацию модификации образа жизни (режим, диета, отказ от алкоголя и ряда продуктов, выбор лекарств с минимальной гепатотоксичностью), этиотропной терапии (противовирусной), патогенетической терапии, симптоматических средств. Применение этиотропной терапии позволяет достичь прекращения репликации вируса,

уменьшения активности патологического процесса в печени, вылечить/профилактировать внепечёночные осложнения, провести профилактику декомпенсации цирроза печени, мелагнизации процесса, распространения вируса в популяции.

В настоящее время лечение цирроза печени на фоне ХГС в России проводят, ориентируясь на рекомендации EASL 2015 г. и AASLD 2014 г., выбирая зарегистрированные в России схемы. К сожалению, Российские рекомендации по лечению ХГС, утверждённые Минздравом в 2013 г. и разосланные по медицинским учреждениям 04.03.13 г. письмом №24-2/10/2-1380, уже значительно устарели в связи с появлением на нашем рынке в 2015 г. безинтерфероновых схем терапии, эффективность которых в отдельных группах достигает 100%, и уходом теллапревира (снят с производства). Терапии подлежат пациенты с компенсированным циррозом (класс А по Чайлд-Пью). Пациенты с субкомпенсированным и декомпенсированным циррозом могут быть взяты на терапию только в специализированных центрах, имеющих опыт работы с подобными пациентами.

Возможные схемы терапии HCV-цирроза печени:

- пегИНФ альфа+рибавирин +симепревив для 1-го генотипа;
- паритепревив/ритонавивр + омбитасвивр+ дасабувивр +/- рибавирин для 1-го генотипа;
- кроме того, существует схема даклтасвивр+ асунапревивр +/- рибавирин и пегИНФ альфа для 1-го генотипа (схема не входит в вышеуказанные рекомендации, т.к. асунапревивр не зарегистрирован в США и странах Европы);
- пегилированный интерферон альфа+рибавирин (для всех генотипов) является для нашей страны по-прежнему актуальной схемой;
- пегилированный интерферон альфа+рибавирин + боцепревивр (для 1-го генотипа) также актуален для нашей страны.

Лечение HBV-цирроза печени проводят в соответствии с рекомендациями EASL 2012 г., AASLD 2015 г. и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В 2014 года [Ивашкин В.Т. и соавт., 2014]. Согласно последним компенсированный HBV-цирроз (класс А по Чайлд-Пью) лечат, используя следующие схемы:

- пегИНФ альфа 2а 180 мкг в нед. или пегИНФ альфа 2в 1,5 мкг/кг/нед. 48 недель;
- ИНФ альфа 5 млн Ед ежедневно или 10 млн Ед. 3 раза в неделю 16-24 нед. при HBeAg позитивном и 48 нед. при HBeAg негативном;

- Энтекавир 0,5 гр/сут. до образования antiHBs + 1 год консолидирующей терапии;
- Тенофовир 300 мг/сут. до образования antiHBs + 1 год консолидирующей терапии.

Ламивудин назначать не рекомендуется, о телбивудине в российских рекомендациях не написано, зарубежные коллеги не рекомендуют оба препарата к использованию у больных в цирротической стадии в связи с высоким риском развития резистентности.

Декомпенсированный HBV-цирроз лечат энтекавиром 1,0 гр/сут. или тенофовиром 300 мг/сут. пожизненно. Препараты ИНФ противопоказаны.

Лечение сочетанной инфекции, вызванной вирусами гепатита В и Д рекомендуют проводить с использованием пегИНФ альфа 2а 180 мкг в нед или пегИНФ альфа 2b 1,5 мкг/кг/нед. 48 недель.

Следует особенно подчеркнуть, что этиотропная терапия показана всем пациентам с отсутствием абсолютных противопоказаний. Поскольку абсолютно доказано, что среди пациентов, достигших элиминации HCV или стойкой медикаментозной супрессии HBV (добиться образования antiHBs, т.е. вылечить хронический гепатит В удаётся лишь у 3-7% пациентов; на практике мы видим подобное чрезвычайно редко [Дунаева Н.В. и соавт., 2013 г.]), значительно снижается смертность, потребность в трансплантации и мелагнизация.

В дополнение к противовирусной терапии, в основном для коррекции её нежелательных явлений (если речь идёт об интерферонсодержащих схемах), или в качестве самостоятельного вида терапии в случаях, если этиотропные препараты по какой-либо причине не назначены, применяются различные гепатопротекторы и средства метаболической терапии. Одним из препаратов этой группы, эффективность которого подтверждена в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом российском исследовании, является ремаксол (инфизионный препарат, содержащий янтарной кислоты - 5,280 г.; N-метилглюкамина (меглумина) - 8,725 г.; рибоксина (инозина) - 2,0 г.; метионина - 0,75 г.; никотинамида - 0,25 г. Вспомогательные вещества: натрия хлорида - 6,0 г.; калия хлорида - 0,30 г.; магния хлорида (в пересчете на безводный) – 0,12 г.; натрия гидроксида – 1,788 г.; воды для инъекций до 1,0 л.). Суть метаболического эффекта данного препарата – нормализация энергетического обмена, заключающееся в ускорении перехода анаэробных процессов в аэробные, увеличении синтеза макроэргов. В результате реализуются все свойства препарата, в том числе гепатопротективные. Гепатопротективная терапия не позволяет вылечить пациента, но способна

улучшить на какое-то время качество его жизни, в ряде случаев существенно.

Симптоматические средства (альбумин, диуретики, антибиотики и т.д.) используются для купирования определённых нарушений в патогенетических звеньях у пациентов с клиническими проявлениями цирроза (гипоальбуминемии, отёчно-асцитического синдрома, синдрома избыточного бактериального роста).

Заключение: современное лечение циррозов печени вирусной этиологии – индивидуально подобранный комплекс этиотропных, патогенетических и симптоматических средств терапии.

Список литературы

1. Дунаева Н.В., Никитина О.Е., Карев В.Е., Порецкова Е.В. Сероконверсия по HBsAg на фоне терапии телбивудином (клинический пример) // Инфекционные болезни - 2013. – С. 103-109.
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // РЖГГК. - 2014. - Т.24(3). - С. 58-88.
3. Новак К.Е., Дунаева Н.В., Карев В.Е., Эсауленко Е.В. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза // Российский медицинский журнал – 2011. - №2. – С. 8-11.
4. Sinn D.H., Lee G., Goo J. et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load // Hepatology – 2015. - Vol.62(3). – P. 694-701.
5. Chen C-J. for the REVEAL-HBV study group risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level FREE // JAMA. – 2006. – Vol.295(1). - P. 65-73.
6. El-Serag H.B., Kramer J., Duan Z. et al. Racial differences in the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-infected veterans // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.109(9). – P. 1427-1435.
7. Wu Y-J., Xu M.Y., Lu L.G. Clinical advances in fibrosis progression of chronic hepatitis B and C // J. Clin. Transl. Hepatol. – 2014. – Vol.2(4). – P. 222–227.
8. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrzaz S. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis // BMC Med. – 2014. - Vol.12. – P. 145-169.

© Дунаева Н.В., 2016

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРВИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Жданович Л.Г., Агеева К.А., Мартынов В.А.

ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия

Актуальность. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к группе массовых заболеваний и продолжают оставаться самой серьезной проблемой для мирового сообщества. Несмотря на эффективность вакцинации против гриппа, актуальным продолжает оставаться поиск препаратов различного происхождения для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ [1, 7, 8]. К респираторным заболеваниям относится группа острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, возникающих в результате аэрогенного инфицирования разными возбудителями (вирусами, бактериями, атипичными микроорганизмами). В последние годы все большее внимание уделяется наиболее многочисленной группе – острым респираторным вирусным заболеваниям (ОРВИ) и особенно гриппу. Наиболее частыми возбудителями ОРВИ являются аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, риновирусы, коронавирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки (тип А и В). Путь передачи инфекционного агента для большинства респираторных вирусов преимущественно аэрозольный. В настоящее время знание основных симптомов заболеваний, вызванных респираторными вирусами, для врача имеет немаловажное значение. Это связано с тем, что современные принципы лечения ОРВИ, кроме патогенетической терапии и симптоматических средств, включают широкий спектр этиотропных препаратов.

Некоторые из этиотропных препаратов обладают вирусоспецифическим и избирательным действием в отношении конкретных вирусов, и это необходимо учитывать при их назначении. Профилактика гриппа вакцинами, приготовленными из актуальных для данного эпидсезона вакцинных штаммов, способна защитить от заболевания гриппом около 80% здоровых детей и взрослых. Вместе с тем, чтобы привести вакцину в соответствие с возникшим новым пандемическим штаммом вируса гриппа и произвести ее в необходимом количестве, необходимо не менее 4 мес. [4]. В этот период для защиты населения требуется наличие достаточного количества эффективных средств неспецифической профилактики и лечения гриппа. Ситуацию осложняет наблюдающаяся в последние годы резистентность ряда респираторных

вирусов к химиопрепаратам. Одной из причин этого является нерациональная фармакотерапия, проводимая без учета фармакодинамики и фармакокинетики препаратов [5]. Таким образом, поиск и внедрение в клиническую практику лекарственных средств для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ продолжают оставаться актуальной проблемой.

В последние годы все большее внимание специалистов привлекает возможность применения для неспецифической профилактики и терапии гриппа и ОРВИ натуропатических средств. Это связано с тем, что гомеопатические препараты не имеют противопоказаний и могут применяться практически у всех групп населения. Это особенно важно для лиц с наличием сопутствующей патологии и получающих этиотропную терапию по классическим схемам. Достоинством гомеопатических средств является также возможность приема на фоне сопутствующей терапии и отсутствие побочных эффектов. Гомеопатические препараты не вызывают привыкания, поэтому их можно принимать в течение длительного времени. Одним из таких средств является гомеопатический препарат Афлубин, который представляет собой таблетки подъязычные гомеопатические [2, 3].

Многолетний опыт применения препарат Афлубин, а также опыт клинического применения аналогичных лекарственных средств позволили рекомендовать препарат Афлубин (Биттнер ГмбХ, Австрия) как малотоксичное, безвредное лекарственное средство для применения внутрь [4, 5, 6].

Цель – изучить эффективность препарата Афлубин, таблетки подъязычные гомеопатические (Биттнер ГмбХ, Австрия) в симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с ОРВИ легкой и средней степени тяжести, общим числом 132 человека (по 66 пациентов в основной группе и группе сравнения) в возрасте от 18 до 64 лет. Распределение по гендерному признаку в исследуемых группах было одинаковым. Статистический анализ исходных значений антропометрических показателей, а также результатов физикального осмотра (АД, ЧД, ЧСС), результатов лабораторных исследований, интенсивности клинических симптомов, проведенный для двух групп пациентов, показал отсутствие достоверных различий оцениваемых показателей на начало исследования.

Исследуемый препарат - Афлубин, таблетки подъязычные гомеопатические по 1 таблетке через 30 минут - 1 час 8 раз в день до купирования острых симптомов (первые 1-2 дня терапии), затем по 1 таблетке 3-5 раз в день. Общая продолжительность применения препарата 10 дней.

Таблетку рекомендовалось держать под языком до полного рассасывания за полчаса до или через час после еды.

Пациентам Группы 1 (основной) был назначен исследуемый препарат Афлубин®, таблетки подъязычные гомеопатические на фоне стандартной терапии. Пациентам контрольной группы (Группы 2) назначали стандартную терапию.

Стандартная терапия:

Терапия при трахеите и трахеобронхите - бромгексина гидрохлорид – 0,008 гр. внутрь по 1 таблетке, запивая небольшим количеством жидкости, 3-4 раза в день в течение 3-5 суток; Терапия при фарингите - пероральные антисептики в виде растворов для полосканий; «Терапия по требованию»: Сосудосуживающий препарат – ксилометазолин 0,1% интраназально по 1 дозе в каждый носовой ход не более 3 раз с сутки; Жаропонижающее - Парацетамол 0,5 гр. внутрь после еды по 1 таблетке, запивая небольшим количеством жидкости, 3-4 раза в день в течение 3-5 суток.

Полученные результаты. Оценка динамики общих клинических симптомов указывает на снижение интенсивности проявлений интоксикационного синдрома. Так, на озноб, боль в глазах, головную боль или головокружение, проявляющиеся в той или иной степени на момент включения в исследование жаловались от 60% (головноекружение) до 95-97% (головная боль, мышечная/суставная боль и озноб) пациентов обеих исследуемых групп. Применение гомеопатического препарата Афлубин на фоне комплексной терапии привело к значительному сокращению средней продолжительности симптомов: 89% пациентов отмечали регрессию симптома «головноекружение» к 3 дню приема препарата; на 5 день терапии жалоб на головокружение не было. В контрольной группе 87% пациентов на 5 день не ощущали головокружения; межгрупповые различия по наличию и выраженности данного симптома были статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Также отмечено, в группе пациентов, получавших Афлубин, регрессия общеклинических симптомов: головной боли, боли в глазах, ощущения озноба отмечалась у большинства (более 60%) пациентов на 3–5-ый день заболевания, а пациенты контрольной группы отмечали улучшение на 7-й день.

Кроме того, исследуемый препарат продемонстрировал явный жаропонижающий эффект: снижение температуры тела в основной группе происходило уже на 3 день терапии до субфебрильной. Количество потребляемого парацетамола в пациентами, получающими Афлубин резко падало уже на 2 день терапии.

Анализ динамики местных клинических симптомов интенсивности и продуктивности кашля, а также выраженность интенсивности мышечной и суставной боли и боли в горле, позволяет сделать вывод о противовоспалительном действии компонентов препарата Афлубин на

слизистые и синовиальные оболочки, что приводит к снижению выраженности явлений экссудации и отека лор органов, уменьшению воспалительных изменений в суставах и мышцах.

Выводы. Полученные данные демонстрируют преимущества терапии с использованием препарата Афлубин. Важным аспектом при применении Афлубина в комплексной терапии пациентов с ОРВИ, в том числе с гриппом, в клинической практике является не только его высокая терапевтическая и профилактическая эффективность, но и хороший профиль безопасности, обусловленный натуральным происхождением и высоким качеством компонентов препарата.

Проведенное исследование установило отсутствие побочных эффектов при приеме препарата Афлубин.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что включение препарата Афлубина в базисную терапию гриппа и ОРВИ уменьшает степень выраженности интоксикационного синдрома и сокращает его длительность в среднем на 1,5-2 дня. Одновременно происходит смягчение признаков катарального синдрома, которые также регрессируют на 2 дня раньше, чем при проведении общепринятой терапии больных ОРВИ.

Список литературы

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Ситников И.Г. и др. Патогенетические механизмы действия и клиническая эффективность препарата Афлубин при ОРВИ у детей // Педиатрия - 2000. - №1.
3. Волянский Ю.Л., Сапожников И.Г., Живица М.В. О противовирусной активности и токсических эффектах препарата Афлубин // Провизор - 1998. - №23.
4. Крамарев С.А. Результаты исследования эффективности препарата Афлубин при острых респираторных инфекциях у детей // Современная педиатрия - 2011. - №3. - С. 28-31.
5. Учайкин В.Ф. и др. Афлубинотерапия и афлубинопрофилактика. Методические рекомендации // Детские инфекции - 2007. - Т.6, №3. - С. 57-63.
6. Учайкин В.Ф. и др. Результаты применения препарата «Афлубин» в неспецифической профилактике острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2001. - №6. - С. 56-58.
7. Хасанова Г.М., Бикбулатов Р.И., Хасанова А.Н. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций: Сборник статей Международной научно-практической конференции

«Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» - Уфа: Аэтерна, - 2014. - С. 38-40.

8. Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Новые возможности в профилактике эпидемий гриппа и ОРВИ: Материалы Международной научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности в современных условиях: проблемы и пути решения» - Уфа, - 2015. - С. 142-144.

© Жданович Л.Г., Агеева К.А., Мартынов В.А., 2016

УДК 616.34-008.314.4-08-053.3

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕКРЕТОРНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ

Иванова Л.А., Гарас Н.Н.

ВГОУ Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы, Украина

Угрожающим жизни и требующим неотложных лечебных мероприятий синдромом в патогенезе острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей является обезвоживание. По данным детского фонда ООН, ежегодно около 1500000 детей в возрасте до 5 лет умирают от обезвоживания, связанного с острой инфекционной диареей. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется около 2 млрд. больных ОКИ. Также отмечается, что это только 10% от реального количества случаев, что связано с наличием легких и субклинических форм заболевания, которые, как правило, остаются вне внимания врачей [8].

Тяжесть ОКИ у детей, в основном, определяется объемом потери жидкости, поэтому, основным принципом ведения таких больных является быстрое восстановление потерь жидкости и солей, а также увеличение буферной емкости крови [2]. При проведении регидратационной терапии предпочтение необходимо отдавать оральной регидратации. Оральная регидратация является высокоэффективным, простым, доступным в домашних условиях и недорогим методом. Следует отметить, что оральная регидратация наиболее эффективна при ее применении с первых часов от начала заболевания [3]. Международная практика применения оральной регидратации, широко внедряемая с 1970-х гг., позволила уменьшить количество случаев госпитализации и снизить летальность в педиатрической практике [2].

Сейчас одним из направлений оптимизации состава и свойств растворов для оральной регидратации, по рекомендациям ВОЗ, является снижение их осмолярности до 245 ммоль/л, концентрации натрия до 75 ммоль/л и глюкозы до 75 ммоль/л (растворы III поколения). Применение растворов с пониженной осмолярностью для оральной регидратации оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике по сравнению с использованием гиперосмолярных растворов. Кроме того, эти пациенты реже нуждались в инфузионной терапии, выраженность диарейного синдрома и рвоты у них была меньше, не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии [4]. Максимально быстрое восстановление потерь жидкости и электролитов в 20% случаев полностью нормализует состояние пациентов, а оральный метод заместительной терапии является более физиологическим без побочных явлений, присущих инфузионной терапии, и способствует частичному восстановлению запасов энергетических веществ, заменяя отдельные продукты питания [5, 6].

Цель работы - исследовать клиническую эффективность оральной регидратационной терапии с использованием комбинированного медицинского препарата для пероральной регидратации III поколения в лечении секреторных диарей у детей грудного возраста.

Материал и методы исследования. На базе инфекционного боксированного отделения кишечных инфекций Черновицкой областной детской клинической больницы обследовано 116 детей грудного возраста, отобранных случайным образом, страдающих острым гастроэнтеритом и поступивших в стационар с признаками эксикоза, вследствие развития секреторной диареи. Средний возраст пациентов составил $9,2 \pm 0,8$ мес. Большинство больных детей оказались жителями сельской местности (58,7%), в городе проживало 41,3% больных. У большинства обследованных детей (55,0%) частота стула превышала 6 раз в сутки, в 1/5 (21,1%) пациентов - 3-5 раз, в остальных - диарейный синдром был менее выраженным. У трети пациентов (39,5%) наблюдался гастральный синдром в виде рвоты, в 27,5% больных детей рвота была многократной.

Признаки эксикоза I степени тяжести наблюдались у 51,9% детей, II - у 48,1% больных. У 57,8% пациентов верифицированы вирусный характер этиологического фактора (доля рота- и аденовирусов в соотношении 2: 1), в 31,2% наблюдались функциональные расстройства пищеварения, а в 5,5% случаев острый гастроэнтерит имел вирусно-бактериальной природу.

Среди обследованных пациентов 73 (67,5%) детей (I клиническая группа) с целью оральной регидратационной терапии получали комбинированный медицинский препарат для пероральной регидратации III поколения, а 35 (32,4%) больных (II клиническая группа) получали гиперосмолярные регидратационные растворы. По основным клиническим характеристикам группы сравнения были сопоставимыми.

Всем детям проведено комплексное обследование, результаты которого анализировались с использованием методов вариационной статистики [7] и с позиций клинической эпидемиологии [1]. Эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим показателям (нормализацией общего состояния, характера и частоты стула, восстановлением массы тела, остановкой рвоты).

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный мониторинг за динамикой состояния пациентов клинических групп позволил утверждать, что при использовании в качестве основного компонента оральной регидратации комбинированного медицинского препарата III поколения положительная динамика со стороны клинического состояния пациентов наблюдалась достоверно более быстрыми темпами (рисунок).

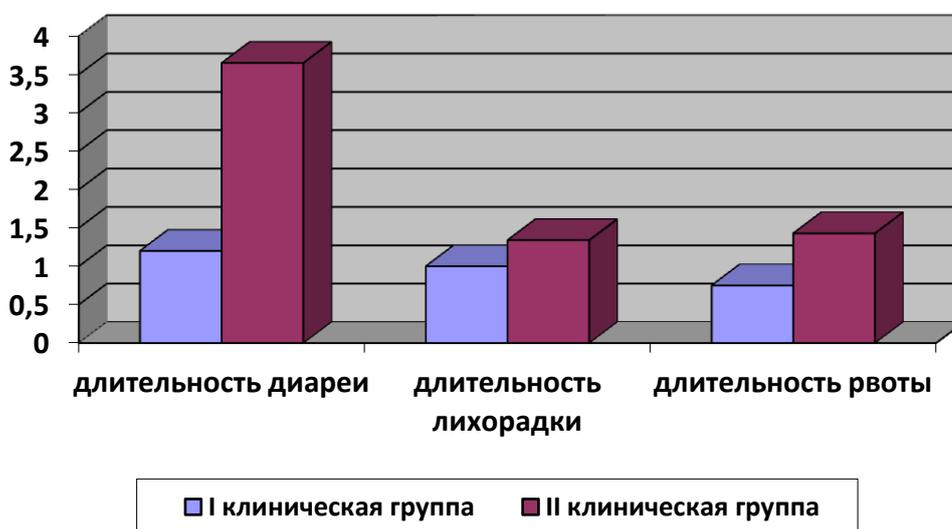


Рис. Темпы клинического улучшения состояния детей клинических групп сравнения (дни).

Таким образом, достоверно раньше у пациентов, получавших комбинированный медицинский препарат III поколения, нормализовались температура тела, частота и характер стула, исчезала рвота.

Анализ динамики восстановления утраченной массы тела в течение 7-и суток лечения в стационаре детей клинических групп сравнения позволил выявить достоверные отличия, свидетельствующие, что при использовании комбинированного медицинского препарата для пероральной регидратации III поколения у детей грудного возраста средняя прибавка в массе тела составляла $103,5 \pm 10,2$ гр. против $78,5 \pm 8,7$ гр. ($P=0,05$).

Важным и необходимым моментом является тщательный мониторинг состояния больного в течение первого этапа оральной

регидратационной терапии и оценка ее эффективности через 4-6 ч. с определением дальнейшей тактики проведения II этапа регидратации. При обнаружении признаков эффективности оральной регидратации в виде уменьшения и/или исчезновения признаков обезвоживания, следует продолжать данную терапию в поддерживающем режиме. В то же время, при нарастании проявлений эксикоза следует начинать регидратацию путем инфузии. Исходя из этого, необходимость проведения инфузионной терапии у детей, получавших оральную регидратацию на первом этапе, видимо, можно рассматривать как отражение эффективности последней. Нами установлено, что в I клинической группе пациентов, то есть в тех детей, которые получали комбинированный медицинский препарат для пероральной регидратации III поколения по сравнению с представителями II клинической группы соотношение шансов ограничиться исключительно оральной регидратацией составил 3,7 (95% ДИ 0,4-38,9) при абсолютном риске избежать необходимости в инфузионной терапии – 11%.

Выводы.

1. Использование для оральной регидратационной терапии медицинского препарата для пероральной регидратации III поколения характеризуется сравнительно положительной клинической динамикой в виде достоверно коротким сроком диареи, более ранней нормализацией температуры тела, прекращением рвоты и лучшими темпами восстановления потерянной массы тела.

2. Эффективность оральной регидратации с использованием медицинского препарата для пероральной регидратации III поколения повышает шансы избежать необходимости инфузионной терапии в 3,7 раза.

Список литературы

1. Биостатистика / под ред. проф. В.Ф. Москаленка – К.: Книга плюс, - 2009. – 184 с.

2. Горелов А.В. Современные подходы к патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, Д.В. Усенко // Инфекционные болезни – 2013. – Т.11, №1. – С. 87–92.

3. Приказ МЗ Украины №803 от 10.12.2007 года «О внесении изменений в приказ МЗ от 09.07.04 №354. Протокол лечения острых кишечных инфекций у детей». – http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20071210_803.html.

4. Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review // BMJ. - 2001. - Vol.323. №7304. - P. 81–85.

5. Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy // MMWR. - 2003. - Vol.52 (R).

6. Nur H. Alarm et a symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrhoeal diseases with reduced osmolarity oral rehydration solution / H. Nur // JAMA. - 2006. - №296. - P. 567-573.

7. Rosner B. Fundamentals of biostatistics / B. Rosner // Belmont: Duxbury Press, - 2003. – 682 p.

8. UNICEF: New formulation of Oral Rehydration Salts (ORS) with reduced osmolarity // Retrieved - 2009.

© Иванова Л.А., Гарас Н.Н., 2016

УДК 616-097:616.321-053-07

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАКЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ВЕРИФИКАЦИИ НЕСТРЕПТОКОККОВЫХ ТОНЗИЛЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Иванова Л.А., Марусык У.И., Горбатюк И.Б.

ВГНЗУ Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы, Украина

Тонзиллофарингиты занимают ведущее место среди лор-патологии детского возраста. Распространенность острых тонзиллофарингитов (ОТФ) среди детского населения колеблется от 12 до 17% [1, 2]. Опасность ОТФ заключается в риске развития осложнений как местного (паратонзиллиты, парафарингиты), так и системного характера (ревматическая лихорадка, тонзиллогенный сепсис, хронические заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, суставов и других органов). Развитие осложнений часто приводит к инвалидизации больных, а иногда к летальным исходам [3, 4].

У детей в возрасте до 3 лет острые тонзиллиты преимущественно обусловлены вирусной инфекцией: адено-, рино-, коронавирусами, вирусами гриппа, парагриппа, Эпштейна - Барр, Коксаки А и др., а после 5 лет особую актуальность приобретают бактериальные формы поражения. Среди возбудителей бактериальной природы большое значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) (*S.pyogenes*), который обуславливает, по данным отдельных ученых, до 75% случаев острого и обострений хронического тонзиллофарингита [5, 6].

Необоснованное назначение антибактериальной терапии при ОТФ у детей, обусловлено затруднениями, которые возникают у клиницистов при

раннем выявлении этиологического фактора данного заболевания, так как клинически различить стрептококковый и ОТФ вирусной этиологии невозможно. Бактериологический посев на питательную среду мазка с поверхности миндалин и/или слизистой оболочки задней стенки глотки, который считается «золотым стандартом» выявления возбудителя заболевания отсрочен во времени, что заставляет врача назначать стартовую этиотропную терапию эмпирически. Современные экспресс тесты позволяют получить результат через 15-20 минут с высокой специфичностью (95-100%), однако, меньшей, чем при бактериальном исследовании чувствительностью (60-95%), в связи с чем отрицательный результат экспресс-теста всегда должен подтверждаться культуральным исследованием [7, 8].

Таким образом, при поступлении в стационар больного с ОТФ врач стоит перед дилеммой назначения антибиотикотерапии или только симптоматических средств. В большинстве случаев эта дилемма решается в пользу антибиотикотерапии, что не всегда обосновано. Чрезмерное использование этих препаратов может способствовать развитию осложнений заболевания и других проблем эпидемиологического характера.

Учитывая вышеизложенное актуальным и перспективным, по нашему мнению, является поиск новых вспомогательных параклинических критериев ранней диагностики ОТФ у детей, использование которых позволило бы верифицировать тонзиллит нестрептококковой этиологии и избегать необоснованного назначения антибактериальных препаратов у этих больных.

Таким образом, целью данной работы стало изучение диагностического значения общеклинических и параклинических показателей в верификации нестрептококковых этиологии тонзиллофарингита у детей для оптимизации их лечения.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели обследовано 98 детей, находившихся на стационарном лечении в отделении воздушно-капельных инфекций ОДКБ г. Черновцы. Первую (I, основную) группу сформировали 66 пациентов с острыми тонзиллофарингитами нестрептококковой этиологии, что подтверждено отрицательным результатом бактериологического исследования смыва из зева и задней стенки глотки.

Во вторую (II) клиническую группу вошло 32 детей с диагнозом «стрептококковый острый тонзиллофарингит». Стрептококковая этиология заболевания была подтверждена положительным результатом культурального исследования мазка из зева. По основным клиническим характеристикам группы были сопоставимы.

Кроме общеклинических обследований всем пациентам определяли содержание в сыворотке крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8

(ИЛ-8). Определение интерлейкинов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов реагентов.

Полученные результаты исследования анализировали с помощью методов биostatистики и клинической эпидемиологии. При нормальном распределении использовали параметрические методы анализа с оценкой отличий по Стьюденту (критерий t). Обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 7,0».

Результаты исследования. Результаты исследования отдельных показателей общего анализа крови у пациентов групп сравнения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Отдельные показатели общего анализа крови у детей групп сравнения

Признак	I группа (n=66)	II группа (n=32)	P
Среднее содержание эритроцитов ($10^{12}/л$)	4,2±0,1	3,9±0,1	<0,05
Уровень гемоглобина (г/л)	129,7±1,8	121,8±2,6	<0,05

Таким образом, у больных основной группы среднее содержание эритроцитов и уровень гемоглобина в крови были достоверно выше по сравнению с пациентами группы контроля, что обусловлено, вероятно, более выразительной интоксикацией организма и, как следствие, развитием анемического синдрома.

Следует отметить, что других достоверных изменений формулы крови у детей групп сравнения выявлено не было, что практически исключает использование результатов клинического анализа крови для ранней диагностики этиологического фактора ОТФ.

Сравнительный анализ содержания интерлейкина-6 и интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с ОТФ приведены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ содержания ИЛ-6 и -8 в сыворотке крови детей групп сравнения

Признак	I группа (n=66)	II группа (n=32)	P
Среднее содержание ИЛ-6 в сыворотке крови (пг/мл)	13,2±2,2	15,1±2,6	>0,05
Среднее содержание ИЛ-8 в сыворотке крови (пг/мл)	18,6±3,8	44,2±11,4	<0,05

Таким образом, у детей первой клинической группы выявлено достоверное снижение уровня интерлейкина-8 в сыворотке крови, который вырабатывается под воздействием бактериальных эндотоксинов [9].

Следует обратить внимание, что у большинства пациентов первой клинической группы (63,1%) регистрировалось нормальное содержание ИЛ-6 (возрастная норма 10,0 пг/мл) в сыворотке крови, тогда как во второй группе - только в 48,3% случаев ($P > 0,05$).

Отмечено, что при регистрации нормального уровня ИЛ-6 в сыворотке крови больного с ОТФ увеличивается риск нестрептококковой этиологии заболевания, в частности, показатель относительного риска составляет 1,4 (95% ДИ 1,0-1,7) при соотношении шансов 1,8 (95% ДИ 1,0-3,2).

Показатели диагностической ценности данного лабораторного теста в выявлении нестрептококкового ОТФ оказались следующими: чувствительность - 80,7%, специфичность - 38,8%.

Доказано, что у большинства больных (80,7%) с ОТФ нестрептококковой этиологии отмечалось снижение содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови (менее 15,0 пг/мл), тогда как во второй группе данный показатель регистрировался лишь в 61,2% случаев ($P < 0,05$).

Показатели диагностической и прогностической ценности этого параклинического теста в верификации нестрептококковой этиологии ОТФ были следующими: относительный риск - 1,7 (95% ДИ 1,4-2,0), абсолютный риск - 0,2, при соотношении шансов 2,7 (95 % ДИ 1,3-5,0).

Таким образом, учитывая неоднородность показателей диагностической ценности, приведенные выше лабораторные тесты могут быть использованы только комплексно с другими клинико-параклиническими критериям диагностики острого нестрептококкового тонзиллофарингита.

Выводы.

1. У больных с острым тонзиллофарингитом нестрептококковой этиологии среднее количество эритроцитов и уровень гемоглобина в крови достоверно выше, чем у пациентов со стрептококковой природой заболевания.

2. Содержание интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с тонзиллофарингитом нестрептококковой этиологии достоверно ниже, чем у их сверстников со стрептококковой природой заболевания.

4. При регистрации у больного с острым тонзиллофарингитом содержания в сыворотке крови интерлейкина-8 менее 10,0 пг/мл риск наличия у него нестрептококковой этиологии заболевания возрастает в 2,7 раза ($СШ = 2,7$; 95% ДИ: 1,3-5,0).

Список литературы

1. Lasseter G.M., McNulty C.A, Richard Hobbs F.D. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections / G.M. Lasseter, C.A. McNulty, F.D. Richard Hobbs // *Fam. Pract.* - 2009 - №6 - P. 437–444.
2. Извин А.И. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии / А.И. Извин, Л.В. Катаева // *Вестник оториноларингологии* – 2009. - №2. – С. 64-68.
3. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J. The Human Oral Microbiome / F.E. Dewhirst, T. Chen, J. Izard // *Journ. Bacteriol.* – 2010. - №19. – P. 5002–5017.
4. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита / А.С. Лопатин // *РМЖ* - 2001. - №16-17, - Т.9. - С. 765–769.
5. Егорова О.А. Целесообразность применения местных антимикробных препаратов при лечении инфекций верхних дыхательных путей / О.А. Егорова // *Фарматека* – 2006. - №5. – С. 107-109.
6. Козлов Р.С. Клиническая микробиология / Р.С. Козлов // *Антимикробная химиотерапия* – 2006. – Т.8(1). – С. 33-47.
7. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекционных заболеваний дыхательных путей в амбулаторной практике // *Лечащий врач* - 2003. - №8. - С. 34–37.
8. Острый стрептококковый тонзиллофарингит у детей: вопросы диагностики и терапии / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышова, Б.И. Кривущев и др. // *Здоровье ребенка* – 2013. - 4(47). – С. 79-82.
9. Structural and immunological characteristics of chronically inflamed adenotonsillar tissue in childhood / Passali D., Damiani V., Passali G.C. et al. // *Clin Diagn Lab Immunol.* – 2004. - №11(6). - P. 1154-1157.

© Иванова Л.А., Марусык У.И., Горбатюк И.Б., 2016

УДК 616.98:578.825-053.2

ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Калачев Е.А., Егоров В.Б.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

Герпетическая инфекция является вирусным заболеванием с высоким уровнем заболеваемости, повсеместным распространением,

повышением удельного веса в общей инфекционной патологии, значительным ущербом, неэффективностью реализуемых на практике неспецифических мер профилактики [1, 3, 4].

Целью исследования являлось изучить частоту выявления вирусов герпеса, а также вирусно-бактериальных ассоциаций у часто болеющих детей.

Материал и методы. Обследованию было подвергнуто 185 детей в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом респираторная инфекция. Выделение групп истинно и условно часто болеющих детей (ЧБД) осуществляли согласно общепринятым критериям [2]. Из числа наблюдаемых пациентов 69 составили группу «условно» ЧБД, 116 детей – «истинно» ЧБД. Диагноз герпетическая инфекция верифицирован на основании выявления DNA возбудителя в ПЦР. Реактивация данного процесса диагностирована на основании выявления низкоavidных специфических IgG.

Всем больным проведено бактериологическое обследование мазка из носоглотки.

Для изучения состояния клеточного иммунитета использовался стандартный метод определения фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [5]. В качестве контроля использованы результаты обследования 20 здоровых детей.

Полученные результаты и обсуждение

Анализ полученных данных при обследовании «условно» ЧБД позволил отметить, что DNA вирусов герпеса был выделен у 31 больного ($44,93 \pm 5,98\%$), а также у 68 «истинно» часто болеющих пациентов ($58,62 \pm 4,57\%$).

Дальнейший анализ полученных данных показал, что в группе «условно» ЧБД существенно чаще имела место герпетическая моноинфекция. Так, ВПГ-1 регистрировался в 5,79%; ВПГ-2 – 1,44%; Эпштейн-Барр – 17,39%; цитомегаловирус – 30,43%; ВГЧ-6 – 8,69%. В тоже время сочетание двух вирусов Эпштейн-Барр и ВГЧ-6, Эпштейн-Барр и цитомегаловируса было отмечено у 14 больных ($20,28 \pm 4,84\%$), а одновременное выявление трех и более возбудителей имело место у 11 пациентов ($15,92 \pm 4,40\%$).

Напротив, в группе «истинно» ЧБД частота моноинфекции была значительно меньше. Так, ВПГ-1 регистрировался в 7,75%; ВПГ-2 – 2,58%; Эпштейн-Барр – 9,48%; цитомегаловирус – 12,06%; ВГЧ – 3,44%. Существенно чаще у «истинно» ЧБД пациентов была установлена сочетанная этиология заболевания. Так, два возбудителя определялись у 38 пациентов ($32,76 \pm 4,36\%$), а три и более вирусов выделялись у 21 больного ($18,10 \pm 3,57\%$).

Обращает на себя внимание что у больных этой группы ПЦР на ОРВИ был положительный у 5-ти больных (3,57%), у 3-х (2,14%) – аденовирус, у 1-го (0,71%) – риновирус, грипп H1N1 у 1 больного (0,71%).

В результате проведенного бактериологического обследования было установлено, что в материале из носоглотки присутствовал *Streptococcus pneumoniae* в качестве моноинфекции (46,9%), *Staphylococcus aureus* выделен у 8,1% пациентов и *Streptococcus pyogenes* у 12,8% больных. В 32,2% случаев имела место сочетанная флора. Так, *Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus* у 12,8% больных, *Streptococcus pneumoniae* + *Candida albicans* в 3,4%, *Staphylococcus aureus* + *Candida albicans* в 5,3% и прочие возбудители – 4,7% случаев.

Обращает на себя внимание и тот факт, что применение антибиотиков незначительно уменьшает число лиц с бактериовыделением до 87,2%.

Результаты изучения некоторых показателей фагоцитоза представлены в таблице.

Таблица.

Показатели фагоцитоза у часто болеющих детей

Группы пациентов	n	Показатель		
		Фагоцитарный индекс (%)	Фагоцитарное число (ед.)	Завершенный фагоцитоз
«Условно» ЧБД	42	86,92±2,47	5,95±0,86	0,97±0,09*
«Истинно» ЧБД	36	78,24±3,25*	12,73±1,07*	0,54±0,05*
Контроль	20	91,75±1,27	7,62±0,39	0,95±0,07

* - $p < 0,001$.

Из данных представленных в таблице видно, что величина ФИ «истинно» ЧБД существенно ($p < 0,001$) ниже в сравнении не только с нормой, но и с величиной данного показателя «условно» ЧБД пациентов. У последней группы пациентов значения ФИ оставалась в пределах физиологической нормы.

Напротив, величина ФЧ в группе «истинно» ЧБД существенно ($p < 0,001$) превышала норму и величину данного показателя «условно» ЧБД. Последнее позволяет считать, что несмотря на уменьшение ФИ, поглотительная функция этих клеток сохранена.

Показатель завершенного фагоцитоза у пациентов группы «условно» ЧБД находился в пределах нормальных величин. В тоже время у «истинно»

ЧБД данный показатель был значительно ($p < 0,001$) ниже нормы, иллюстрируя дефицит в системе антибактериального иммунитета.

Выводы.

- С наибольшей частотой (58,62%) в группе «истинно» ЧБД выявляются вирусы семейства герпеса.

- Вирусно-бактериальная ассоциация у «истинно» ЧБД в исследуемой группе составила 100%, вирусно-вирусная - 50,86%.

- Группа «истинно» ЧБД характеризуется существенными нарушениями в системе фагоцитоза, которое проявляется уменьшением фагоцитарного индекса и значительным угнетением завершеного фагоцитоза. Последнее возможно и определяет высокую частоту вирусно-бактериальной ассоциации у данной группы пациентов.

Список литературы

1. Фомин В.В. Герпетическая инфекция у детей / В.В. Фомин, А.У. Сабитов, С.А. Царькова, Я.В. Бейкин – Екатеринбург, - 2008. – 184 с.

2. Вирусные и бактериальные инфекции у детей: современная фармакотерапия / под ред. М.Г. Романцова – Краснодар: Просвещение-Юг, - 2013. – 179 с.

3. Хасанова Г.М., Бикбулатов Р.И., Хасанова А.Н. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций: Сборник статей Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» - Уфа: Аэтерна, - 2014. - С. 38-40.

4. Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Новые возможности в профилактике эпидемий гриппа и ОРВИ: Материалы Международной научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности в современных условиях: проблемы и пути решения» - Уфа, - 2015. - С. 142-144.

5. Шишкин В.Л. Принципы и методы выявления иммунопатологических состояний при инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваниях - Уфа, - 1987. - 15 с.

© Калачев Е.А., Егоров В.Б., 2016

МОРФОЛОГИЯ ТИМУСА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Караева Р.Р., Шаршембиев Ж.А.

ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет
им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек, Кыргызстан

В настоящее время работ, посвященных проблемам структурной организации и тканевым взаимоотношениям в тимусе в условиях воздействия на организм биологически активных веществ немного [1, 6]. В этих работах отсутствуют морфологические критерии на основе которых можно было бы оценить функциональную значимость изменений тимуса и на этом основании решать вопрос о целесообразности назначения того или иного иммуномодулятора. В данное время эти средства широко начали использовать при профилактике различных иммунодефицитных состояний [3, 5, 10, 11]. На фоне этих лечебных мероприятий в клинике исследование морфологии тимуса практически не представляется возможным. Обобщающие работы об изменениях тимуса при различных заболеваниях единичны и в основном посвящены патологии этого органа у детей [1, 2, 8]. К современным препаратам, оказывающим иммуномодулирующее, иммуностимулирующее и детоксицирующее действие относится полиоксидоний.

Целью настоящей работы явилось установление характера и последовательности изменений структуры тимуса у экспериментальных животных после введения им терапевтических доз полиоксидония.

Материалы и методы: исследовали препараты тимуса 25-ти мышей F1 (СВАхС57В1/6) массой 18-22 гр. Животным внутрибрюшинно вводили терапевтические дозы полиоксидония по методике, принятой в клинике при лечении острых патологических процессов (120 мкг на одно животное 1 раз в день, в течение 3-х суток). В качестве контроля служили органы мышей, которым по аналогичной схеме вводили изотонический раствор натрия хлорида. По окончании эксперимента эвтаназию мышей проводили методом цервикальной дислокации. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофусцином по ван Гизону, азуром-II-эозином, использовали также метод импрегнации нитратом серебра по Футу Морфометрический анализ включал измерение площадей, занимаемых на срезах корковым и мозговым веществом тимуса. Рассчитывали корково-мозговой индекс. Полученные цифровые данные подвергались статистическому анализу.

Результаты исследования. После введения терапевтических доз полиоксидония уже в первые четверо суток после начала опытов, площадь сечения, занимаемая на гистологических срезах тимуса корковым веществом увеличивается. Так, в это время величина этого показателя у подопытных мышей составляла в среднем $65,5 \pm 1,8\%$ (от 60,2 до 68,5%) от общей площади среза органа. У контрольных животных эта величина равнялась $62,1 \pm 1,9\%$ (от 59,0 до 68,7%). К концу первой недели опыта площадь, занимаемая корковым веществом на срезе тимуса у экспериментальных, а также в группе контрольных животных уменьшалась (таб.).

Таблица

Площадь структурных компонентов тимуса у мышей после внутрибрюшинного введения терапевтических доз полиоксидония ($X \pm Sx$; min – max)

Сроки исследования (n)	Структурные элементы тимуса (100%)					
	Опыт (%)			Контроль (%)		
	Корковое вещество	Мозговое вещество	Корково-мозговой индекс	Корковое вещество	Мозговое вещество	Корково-мозговой индекс
4 сутки (5)	65,5 $\pm 1,8$ (60,2 – 68,5)	25,5 $\pm 1,6$ (22,9 – 30,8)	$2,5 \pm 0,2$ (62,7 – 66,6)	62,1 $\pm 1,9$ (59,7 – 68,7)	26,9 $\pm 1,9$ (21,2 – 30,3)	$2,3 \pm 0,3$ (1,6 – 3,4)
7 сутки (5)	64,7 $\pm 0,8$ (62,7 – 66,6)	28,2 $\pm 0,7$ (26,6 – 30,1)	$2,3 \pm 0,1$ (2,1 – 2,5)	61,6 $\pm 2,0$ (56,8 – 66,2)	25,8 $\pm 1,5$ (20,9 – 28,0)	$2,3 \pm 0,1$ (2,1 – 2,7)
14 сутки (5)	*68,6 \pm 1,3 (65,9 – 71,8)	22,8 $\pm 1,5$ (20,8 – 27,9)	*3,0 \pm 0,1 (2,6 – 3,4)	61,7 $\pm 1,3$ (58,8 – 64,9)	26,7 $\pm 1,2$ (23,8 – 29,5)	$2,3 \pm 0,2$ (1,9 – 2,7)
20 сутки (5)	62,2 $\pm 1,1$ (58,9 – 64,2)	26,6 $\pm 1,3$ (23,6 – 29,7)	$2,3 \pm 0,1$ (1,9 – 2,6)	62,5 $\pm 1,3$ (59,4 – 65,5)	26,2 $\pm 1,3$ (23,4 – 29,6)	$2,4 \pm 0,1$ (2,0 – 2,7)
30 сутки (5)	61,9 $\pm 2,7$ (55,6 – 68,5)	26,8 $\pm 3,0$ (20,1 – 34,2)	$2,3 \pm 0,3$ (1,6 – 3,4)	62,0 $\pm 1,4$ (58,4 – 65,1)	26,4 $\pm 1,1$ (24,9 – 30,1)	$2,3 \pm 0,1$ (1,9 – 2,6)

Примечание: n-количество наблюдений

*-значения, достоверное отличающиеся от контрольных при $P < 0,005$.

Постепенно увеличиваясь, величина этого показателя достигла максимальных значений на 14-е сутки экспериментов. В это время, корковое вещество тимуса на гистологических срезах у подопытных животных занимало $68,6 \pm 1,3\%$ (от 65,9 до 71,8%) от общей площади среза органа, что оказалось значительно больше, чем величина аналогичных показателей ($61,7 \pm 1,3\%$) у животных контрольной группы ($p < 0,05$). Начиная с 20-х суток и вплоть до окончания экспериментов (30-е сутки) площадь, занимаемая корковым веществом на срезах тимуса у подопытных животных снова практически не отличалась от контрольных цифр (таб.).

Площадь, занимаемая мозговым веществом, на срезах тимуса у мышей после введения полиоксидония начинала изменяться через одну неделю после начала опыта. Так, на 7-е сутки исследований, площадь мозгового вещества тимуса у экспериментальных животных незначительно увеличивалась до $28,2 \pm 0,7\%$ (в контроле $25,8 \pm 1,5\%$). На 14-е сутки исследований, мозговое вещество тимуса на срезах органа после введения им полиоксидония занимало в среднем $22,8 \pm 1,5\%$ (от 20,8 до 27,9%) от общей площади срезов. Это было достоверно меньше контрольных показателей ($26,2 \pm 1,3$; $p < 0,05$). В последующие сроки исследований (20-е и 30-е сутки) мозговое вещество тимуса у подопытных мышей занимало такую же площадь, как у животных контрольных групп (таб.).

Для более достоверной характеристики изменений структурных компонентов тимуса после введения животным полиоксидония определяли корково-мозговой индекс (таб. 1). На 4-е сутки корково-мозговой индекс у экспериментальных животных составил $2,5 \pm 0,2$ (в контроле $2,3 \pm 0,3$). К концу первой недели исследований корково-мозговой индекс у подопытных животных незначительно снизился. Максимальных значений величина этого показателя у подопытных животных достигла на 14-е сутки. и составила $3,0 \pm 0,2$, когда площадь, занимаемая корковым веществом тимуса была максимальной.

К периоду окончания экспериментов (30-е сутки) корково-мозговой индекс тимуса у подопытных животных снижался до уровня, выявленного у животных контрольных групп (таб.).

В результате проведенных исследований установлено, что при введении мышам полиоксидония в терапевтических дозах, в первые 14 суток происходит увеличение площади сечения коркового вещества тимуса с одновременным уменьшением площади сечения, занимаемой мозговым веществом, о чем свидетельствуют изменения показателей корково-мозгового индекса. На 20-е сутки от начала опытов морфометрические параметры структурных элементов тимуса подопытных мышей возвращаются к контрольным показателям.

Обсуждение полученных данных: Полученные данные показывают, что соотношение площадей структурных компонентов тимуса на гистологических срезах после введения полиоксидония смещаются в сторону преобладания коркового вещества. Это совпадает с данными литературы, показывающими, что иммуномодуляторы, и в частности полиоксидоний, наряду со стимулирующим действием на гуморальное звено иммунитета, обладает способностью вызывать пролиферативный ответ Т-лимфоцитов [4, 6]. Выявленное увеличение площади коркового вещества происходит по-видимому, за счет усиленной продукции Т-лимфоцитов и снижения уровня апоптоза [12].

Результаты исследования показывают, что структурные перестройки в тимусе после введения терапевтических доз полиоксидония здоровым животным протекают циклически, что подчиняется общебиологическим законам. Однако, довольно быстро, (уже на 20-е сутки от начала опыта) наступает нейрализация и элиминация полиоксидония из организма, о чем свидетельствует нормализация корково-мозгового индекса.

Таким образом, исследования показали, что выраженный стимулирующий эффект полиоксидония на Т-клеточное звено иммунитета проявляется даже при введении этого препарата здоровым животным.

Список литературы

1. Гусейнов Щ.Г., Курбанов Т.Г., Алиев М.Г. Перспективы применения тималина при патологии тимуса у детей // Иммунология, - 1986, - №4, - С. 78-79.
2. Ивановская Т.А., Сорокин А.Ф. Морфология тимуса как показатель иммунодефицитных состояний у детей // Арх.пат., - 1978, - Т.40, №9, - С. 10-17.
3. Колобов С.В., Ярема И.В., Зайратьянц О.В. Основы регионарной иммунотерапии - М., ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2001.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Чередеев А.Н. Иммунофармакологические подходы к оценке иммуномодуляторов. В кн.: Иммуномодуляторы - М., Медицина, - 1987, - С. 3-25.
5. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит - М., АЛЛ Джанган, - 2000.
6. Сапин М.Р., Энтинген Л.Е. Иммунная система человека - М., Медицина, - 1996.
7. Сапин М.Р., Зайратьянц О.В. Аутоиммунизация и аутоиммунные болезни // Арх.пат., - 1992, - Т.54, №3, - С. 5-12.
8. Сизякина Л.П., Докукина И.Л., Шемшура А.Б., Плаван В.В. Эффективность использования полиоксидония в терапии ВИЧ-инфекции // Иммунология, - 2000, - №5, - С. 9-11.

9. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы - М., Триада-Х, - 1998.

10. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и имунофана у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журнал инфектологии - 2011. - Т.3. №3. - С. 79-85.

11. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения имунофана в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы - 2011. - №1. - С. 37.

12. Ярилин А.А., Мирошнеченко И.В., Рябинина И.Д., Филатов А.В. Исследование миграции предшественников Т-лимфоцитов в тимус и факторов, влияющих на этот процесс // Бюл. exper. биол., - 1986, - Т.102, №10, - С. 447-449.

© Караева Р.Р., Шаршембиев Ж.А., 2016

УДК 612.015:577.1

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ мРНК ГЕНОВ РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ АПОПТОЗА ПРИ ЛПС - АКТИВАЦИИ CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ

*Князев Д.И., Сахарнов Н.А., Цветкова В.Д., Солнцев Л.А.,
Бруснигина Н.Ф., Уткин О.В.*

ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора,
г. Нижний Новгород, Россия

Т-лимфоциты – ключевые участники адаптивного иммунного ответа на инфекцию. Сигналами, индуцирующими активацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку в эффекторные клетки, являются бактериальные и вирусные антигены, специфически распознаваемые Т-клеточными рецепторами (ТкР) [6].

Кроме антиген-распознающих рецепторов Т-лимфоциты экспрессируют и другие структуры, например, Toll-подобные рецепторы,

способные выявлять наиболее типичные для больших групп микроорганизмов молекулы – так называемые молекулярные паттерны патогенов (МПП) [5, 12].

В частности, к МПП относят липополисахарид (ЛПС), являющийся основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов, действию которого отводят заметную роль в патогенезе широкого спектра инфекционных заболеваний [7, 11].

Кроме того, ЛПС часто используется в качестве активатора иммунокомпетентных клеток в модельных системах инфекционного процесса *in vitro* [8, 9].

Одним из возможных исходов активации Т-лимфоцитов является программируемая гибель клеток, частным вариантом которой служит апоптоз. Усиление гибели Т-лимфоцитов путем апоптоза потенциально снижает эффективность иммунных реакций и является важной составляющей патогенеза эндотоксемии и сепсиса [10].

По данным литературы применение ЛПС в некоторых животных моделях *in vivo* свидетельствует об активации апоптоза Т-лимфоцитов [8, 9].

Вместе с тем, *in vitro* показано, что ЛПС является активатором, но не индуктором апоптоза изолированных субпопуляций эффекторных и наивных Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов [4].

Таким образом, сведения о роли ЛПС в качестве индуктора апоптоза иммунокомпетентных клеток в литературе весьма противоречивы, что следует учитывать как при моделировании инфекционного процесса *in vitro*, так и интерпретации результатов оценки функциональной роли ЛПС в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний *in vivo*.

Как известно, баланс в системе пролиферация/апоптоз определяется изменением состава и уровня представленности широкого спектра про- и антиапоптотических факторов, что имеет явные функциональные последствия для клетки. Дополнительная сложность обусловлена фактом наличия у большинства ключевых участников апоптоза совокупности изоформ, образующихся в результате альтернативного сплайсинга. Такие изоформы способны выполнять сходные или антагонистические функции. Функциональное разнообразие изоформ формируется уже на уровне транскрипта клетки (совокупности мРНК), изменяется под влиянием физиологических и патофизиологических факторов и требует детального анализа [2, 3].

Одним из наиболее эффективных методов изучения транскриптома являются ДНК-микрочипы, обеспечивающие приемлемое сочетание между производительностью, стоимостью исследования и точностью получаемых результатов.

Целью данной работы явилась мультиплексная оценка экспрессии сплайсированных вариантов мРНК основных участников апоптоз-ассоциированного сигналинга в популяции CD8⁺ Т-лимфоцитов, культивируемых в присутствии ЛПС.

Материалы и методы. Для мультиплексной оценки экспрессии сплайсированных вариантов мРНК основных участников апоптоз-ассоциированного сигналинга использовались сконструированные нами ДНК-микрочипы.

Дизайн микрочипа. С помощью системы Matlab (США) с пакетом расширений Bioinformatics Toolbox и Parallel Computing Toolbox [1] был проведен анализ 185 генов ключевых участников апоптоз-ассоциированного сигналинга.

К каждой сплайсированной форме мРНК подбирались уникальные олигонуклеотидные ДНК-зонды. Высокая степень сходства сплайсированных изоформ мРНК каждого гена не позволила полностью решить поставленную задачу. Поэтому при поиске учитывались зонды, позволяющие детектировать более одной сплайсированной формы мРНК в пределах одного гена (группирующие зонды). Для синтеза на микрочипе было отобрано 7208 олигонуклеотидных зондов, детектирующих 1134 сплайсированных варианта мРНК.

Синтез зондов на поверхности микрочипа осуществляли с применением модифицированного амидофосфитного метода на платформе Custom Array (США) [13].

Сконструированные ДНК-микрочипы использовались для полуколичественной оценки изменений состава сплайсированных вариантов мРНК ключевых участников апоптоз-ассоциированного сигналинга в популяции CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Выделение и культивирование Т-лимфоцитов. Выделение CD8⁺ Т-лимфоцитов проводили методом магнитной иммуносепарации с помощью наборов серии «EasySep» («Stemcell Technologies», Великобритания). Выделенные Т-лимфоциты в концентрации 1*10⁶ кл/мл культивировались в среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («РАА Laboratories», Австрия) и 2 мМ L-глутамин («ПанЭко», Россия) при 37°C и 5% CO₂. Активацию CD8⁺ Т-клеток проводили с помощью липополисахарида (ЛПС) *E. Coli* («Sigma», США) в концентрации 10 мкг/мл в течение 20 часов. Клетки, не подвергавшиеся активации ЛПС, культивировали в аналогичных условиях и использовали в качестве контроля.

Подготовка амплифицированной РНК (аРНК) для гибридизации. Выделение мРНК из культур клеток проводили с помощью набора «Магносорб» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Обратная транскрипция проводилась с использованием обратной транскриптазы Mint, входящей в

набор реактивов для синтеза комплементарной ДНК (кДНК) («Евроген», Россия). Количество тотальной РНК, используемой в реакции, составляло 1,5-1,8 мкг. В качестве затравки для синтеза кДНК использовали олигонуклеотид, содержащий промотор Т7-РНК-полимеразы (для последующей *invitro* транскрипции) и поли-Т-участок для селекции поли-А-мРНК. Для ПЦР-амплификации в состав кДНК с 3'-конца была введен специфический адаптерный участок в качестве сайта для отжига праймера. Амплификация двуцепочечной кДНК (дц-кДНК) осуществлялась с применением смеси полимераз Encyclo («Евроген», Россия). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 95°C - 1 мин., а также 15 рабочих циклов (95°C - 25 сек.; 60°C - 25 сек.; 72°C - 6 мин.). Амплифицированную кДНК очищали из реакционной смеси с помощью набора реагентов Clean Up Standart («Евроген», Россия) и концентрировали. Концентрированная очищенная дц-кДНК (2-2,5 мкг), содержащая промотор Т7, использовалась в качестве матрицы для *invitro* транскрипции с помощью Т7 РНК-полимеразы («ThermoScientific», ЕС). В состав аРНК была введена биотиновая метка путём замены половины количества уридин-трифосфата (УТР) на его биотинилированный аналог Bio-12-УТР («ДНК-синтез», Россия) в реакционной смеси. Меченая аРНК была очищена и сконцентрирована с помощью набора реагентов Gene Jet Micro («Thermo Scientific», ЕС). Таким образом, полученная аРНК была обратно-комплементарна мРНК в исследуемом образце и на 5'-конце содержала поли-Т-участок, обратно-комплементарный поли-А-участку на 3'-конце мРНК.

Гибридизация, отмывка, считывание сигнала. Перед гибридизацией биотин-меченая аРНК была фрагментирована путём инкубации при 95°C в течение 20 минут в растворе следующего состава с итоговой рН 8,1: 40 мМ Трис-ацетат, 100 мМ АсОК, 30мМ (АсО)₂Мg. Гибридизация проводилась при 40°C в течение 18 часов. Отмывка и процессинг чипа осуществлялись с помощью набора реагентов Electra Sense Detection Kit (США). Измерения сигнала гибридизации зондов с аРНК проводилась с применением амперометрического метода. Снятие связавшейся аРНК проводили с использованием набора Custom Array Stripping Kit (США).

Обработка данных. Обработка данных была проведена с применением пакета MS Excel 2010. Сигнал зондов отрицательного контроля в каждой группе был усреднён. Уровень сигнала целевых зондов был переведён в условные единицы (Z) следующим образом: $Z_i = [I_i - (B + 2SD_B)] / SD_B$, где I_i – уровень сигнала i -го зонда, B – усреднённый уровень сигнала зондов отрицательного контроля, SD_B – стандартное отклонение сигнала зондов отрицательного контроля. Детекция аРНК считалась успешной при сигнале соответствующего зонда $Z \geq 1$, т.е. не ниже $B + 3SD_B$. Далее, сигналы всех зондов были нормированы относительно

сигналов зондов референтного гена, в качестве которого был выбран FPGS (folylpolylglutamatesynthase).

Результаты и обсуждение. Активация CD8⁺ Т-лимфоцитов с помощью ЛПС приводила к разнонаправленным изменениям уровня экспрессии мРНК некоторых генов в рамках апоптоз-ассоциированного сигналинга.

При ЛПС-активации экспрессия мРНК TL1A (лиганда рецептора смерти DR3), снижалась и падала ниже порога детекции. При этом ни в опытной ни в контрольной группе не была выявлена экспрессия мРНК лигандов рецепторов смерти TNF α , FasL и TRAIL (DR4L, DR5L). По сравнению с контрольной группой увеличивались уровни экспрессии мРНК рецепторов смерти TNFR1 (на 20%), DR3 (на 70%), DR6 (на 30%), уровень экспрессии мРНК DR5 снижался на 38%, а мРНК рецепторов смерти Fas и DR4 не детектировалась ни в опытной ни в контрольной группах. Важно отметить, что в опытной группе на 72% был повышен уровень сигнала группового зонда, детектирующего мРНК растворимых изоформ DR3(U94505.1), (U94506.1), проявляющих антиапоптотические свойства. Уровень экспрессии мРНК адаптера FADD, входящего в сигнальный комплекс смерти DISC, не изменялся, в то время экспрессия мРНК адаптеров TRADD и TRAF2, участвующих в инициации пролиферативного и антиапоптотического сигналинга лимфоцитов, не детектировалась ни в опытной, ни в контрольной группах. В опытной группе снижались уровни экспрессии мРНК проксимальных (инициаторных) каспаз – каспазы-1 (на 70%) и каспазы-2 (на 20%), одновременно детектировалось повышение экспрессии на 10% мРНК укороченной изоформы каспазы-2 ICN-1S(NM_001224.4), играющей антиапоптотическую роль. Также в опытной группе снижались уровни экспрессии мРНК дистальных каспаз – каспазы-6 (на 30%), каспазы-7 (на 90%) а мРНК каспазы-3 (играющей важную роль в инициации рецептор-опосредованного апоптоза) не детектировалась ни в опытной, ни в контрольной группах. При этом уровень экспрессии мРНК ингибитора каспаз Survivin увеличивался на 40%. Среди проапоптотических элементов митохондриального пути апоптоза в опытной группе усиливалась экспрессия мРНК цитохрома C (на 300%), Araf-1 (на 40%) и Diablo/SMAC (на 30%). При этом на 14% снижался уровень экспрессии мРНК каспазы-9, играющей роль в активации апоптосомы. Дополнительно детектировалось слабое повышение (на 4%) уровня экспрессии некодирующей мРНК изоформы каспазы-9 trans var 4 (NR_102732.1), проявляющей ингибиторные свойства. Кроме этого, при снижении на 14% общей экспрессии мРНК проапоптотического митохондриального белка Вах, на 45% увеличивалась экспрессия мРНК его укороченной изоформы Вах trans var delta (NM_138763.3), предположительно проявляющей антиапоптотические свойства.

Интересной особенностью опытной группы явилось повышение экспрессии мРНК, активационных трансфакторов NFκB1 (на 30%) и NFκB2 (на 20%).

Данные результаты свидетельствуют о том, что стимуляция CD8⁺ Т-лимфоцитов в присутствии ЛПС сопровождается разнонаправленным изменением уровней экспрессии мРНК генов апоптотического и активационного сигналинга, смещая равновесие в сторону последнего, о чем свидетельствует с одной стороны, снижение уровней мРНК эффекторных каспазаптоза и, с другой стороны, увеличение экспрессии мРНК антиапоптотических участников сигналинга, а также трансфакторов активации лимфоцитов NFκB1, NFκB2. Данные подтверждаются результатами, полученными с помощью проточной цитофлуориметрии, согласно которым, культивирование CD8⁺ Т-лимфоцитов в присутствии ЛПС не приводило к изменению процента клеток в стадии раннего и позднего апоптоза [4].

В ходе настоящей работы был разработан ДНК-микрочип с помощью которого была выполнена мультиплексная оценка экспрессии мРНК основных участников апоптоз-ассоциированного сигналинга в популяции ЛПС-активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов в сравнении с неактивированными CD8⁺ Т-клетками. Проведённый анализ показал, что ЛПС не вызывает изменений транскриптома, характерных для инициации и реализации апоптотических сигнальных путей. Более того, при действии ЛПС наблюдалось усиление экспрессии мРНК участников активационных сигнальных каскадов. Стоит отметить, что результаты проведённого анализа, полученные с применением экспериментальных ДНК-микрочипов, согласуются с результатами, полученными с использованием проточной цитофлуориметрии.

Список литературы

1. Солнцев Л.А., Старикова В.Д., Сахарнов Н.А., Князев Д.И., Уткин О.В. Стратегия подбора зондов для изучения совокупности мРНК участников рецептор-опосредованного сигналинга апоптоза // Молекулярная биология - 2015. - Т.49. №3. - С. 515-524.
2. Уткин О.В., Новиков В.В. Регуляция апоптоза с помощью альтернативного сплайсинга матричной РНК // Росс. биотерап. ж. - 2007. - Т.6. №2. - С. 13-20.
3. Уткин О.В., Новиков В.В. Рецепторы смерти в модуляции апоптоза // Усп. совр. биол. - 2012. - №132 (3). - С. 288-297.
4. Филатова Е.Н., Анисенкова Е.В., Преснякова Н.Б., Неумоина Н.В., Сычева Т.Д., Уткин О.В. Оценка проапоптотической активности липополисахарида в изолированных субпопуляциях Т-лимфоцитов человека // Инфекция и иммунитет - 2014. - Т.4. №4. - С. 347-352.

5. Hornung V., Rothenfusser S., Britsch S., Krug A., Jahrsdorfer B., Giese T., Endres S., Hartman G. Quantitative expression of toll-like receptor 1–10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides // *J. Immunol.* - 2002. - V.168(9). - P. 4531-4537.

6. Jaheway C.A., Travers P. Immunology: The immune system in health and disease // Second ed. Publishing Inc, - 1996.

7. Liew F.Y., Xu D., Brint E.K., O'Neill L.A. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses // *Nat. Rev. Immunol.* - 2005. - V.5. - P. 446-458.

8. Mburu S., Marnewick J.L., Abayomi A., Ipp H. Modulation of LPS-induced CD4+ T-cell activation and apoptosis by antioxidants in untreated asymptomatic HIV infected participants: an in vitro study // *Clin. Dev. Immunol.*, - 2013, - V.2013. - P. 9.

9. Nielsen J.S., Larsson A., Ledet T., Turina M., Tonnesen E., Krog J. Rough-form lipopolysaccharide increases apoptosis in human CD4+ and CD8+ T lymphocytes // *Scand. J. Immunol.*, - 2011, - V.75, - P. 193-202.

10. Perl M., Chung C.S., Swan R., Ayala A. Role of programmed cell death in the immunopathogenesis of sepsis // *Drug. Discov. Today Dis. Mech.* - 2007. - V.4(4), - P. 223-320.

11. Raetz C.R. Biochemistry of endotoxins // *Annu. Rev. Biochem.* - 1990. - V.59. - P. 129-170.

12. Zarembek K.A., Godowski P.J. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines // *J. Immunol.*, - 2002, - V.168(2). - P. 554-561.

13. URL:http://www.customarrayinc.com/products_arrays.htm.

© Князев Д.И., Сахарнов Н.А., Цветкова В.Д., Солнцев Л.А., Бруснигина Н.Ф., Уткин О.В., 2016

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «АСТРАГАЛ» ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ СЕЛЕНОДЕФИЦИТА

Кохан С.Т., Патеев А.В.

ФГБОУ ВПО Читинский государственный университет, г. Чита, Россия

Известно, что практически любое воспаление возникает на фоне иммунодефицита или сопровождается им в процессе воспаления. Так внебольничная пневмония (ВП) так же сопровождается вторичным иммунодефицитом [1, 7, 8]. Кроме того, содержание микроэлементов оказывает большое значение на состояние и функцию иммунной системы. Забайкальский край является эндемическим районом со сниженным содержанием селена. Экспериментально доказано, что препарат «Астрагал» оказывает протекторное влияние при стрессе и физической нагрузке [3, 4]. Интересно было проследить, как концентрация селена влияет на некоторые показатели иммунитета, а так же изучить возможность использования препарата астрагала при лечении ВП [2, 5, 7, 8, 11, 12].

Материалы и методы. Программа клинического исследования включала 150 молодых военнослужащих по призыву из различных районов Забайкалья. 100 из которых поступили на лечение в пульмонологическое отделение военного госпиталя города Читы с диагнозом: внебольничная пневмония нетяжелого течения, 50 – военнослужащие того же возраста с отсутствием признаков какого либо заболевания. Диагностика пневмонии проводилась по требованиям стандарта медицинской помощи больным пневмонией согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 9 октября 1998 г. №300 «Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких», Стандартам медицинской помощи Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Приложение к приказу МЗ СР от 23.11.2004 №271); Методических указаниям по диагностике и профилактике внебольничной пневмоний у военнослужащих, утвержденных начальником ГВМУ МО РФ, 2009 г.

Диагноз пневмонии устанавливали на основании клиничко-рентгенологических и лабораторных данных обследования больных. Большая часть больных поступило на 2-3-й день заболевания. Пациенты всех групп получали базовую терапию. Базовая антибактериальная терапия включала в себя пероральное применение амоксициллина по 1,0 гр. 3 раза в день в течение $9 \pm 0,15$ суток. В дополнении к базисной антибактериальной

терапии пациенты всех групп также получали жаропонижающие препараты (при фебрильной лихорадке), для улучшения отхождения мокроты - муколитики (бромгексин 24 мг/сутки per os, поливитамины по 1 драже 3 раза в сутки, дезинтоксикационную терапию (обильное питье 2-3 л/сутки) [11, 12]. Экспериментальная группа в сочетании с базовой терапией получала препарат «Астрагал» в дозе по 1 драже 3 раза в сутки (150 мкг). Средние сроки назначения составили $15 \pm 0,8$ дня. Контрольную группу составили 50 практически здоровых военнослужащих по призыву из роты охраны, призванных из различных регионов России с нормальным содержанием селена – $121 \pm 4,8$ мкг/л. Все больные и здоровые военнослужащие были информированы, лабораторные исследования проводились на добровольных началах, с их письменного согласия, согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Среди обследуемых не было больных с сопутствующей острой и хронической соматической патологией, которая могла бы отягощать течение внебольничной пневмонии.

Для исследования состояния иммунологических показателей человека использовалась гепаринизированная (25 ЕД/мл) периферическая кровь из локтевой вены. Для оценки исходного состояния и последующих изменений функционирования системы иммунитета были изучены следующие показатели: число лейкоцитов (камерный метод); содержание CD - иммунофлюоресцентный метод [6].

Все исследования соответствовали Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

Статистическую обработку материалов осуществляли на ПК, результаты абсолютных значений и Т-критериев по всем параметрам представляли в виде среднего \pm среднеквадратичное отклонения от среднего ($M \pm m$) [9].

Результаты. Нами установлено, что у больных с ВП при поступлении в стационар было значительно повышено общее число лейкоцитов. Так, если в контроле число лейкоцитов в 1 мкл в среднем равнялось 7354 ± 131 , то в первые сутки поступления у больных оно составило $12837 \pm 129^*$. Нами отмечено снижение числа лимфоцитов до 2171 ± 126 против $2475 \pm 147^*$ в 1 мкл в контроле. Так же, у таких больных наблюдалось нарушение соотношения лимфоцитов несущих рецепторы CD, характерное для типичного воспаления. Так, содержание клеток с рецепторами CD3⁺ и CD4⁺ снижалось с 1444 ± 50 до $850 \pm 45^*$ и с 833 ± 26 до $326 \pm 19^*$ соответственно. CD8⁺ наоборот возрастало с 449 ± 12 до $541 \pm 19^*$.

Соответственно, соотношение $CD4^+ / CD8^+$ составило $0,58 \pm 0,02^*$ по сравнению в контроле $1,71 \pm 0,03^*$. Содержание лимфоцитов $CD22^+$ снижалось с 850 ± 86 до $539 \pm 42^*$.

Увеличение числа лейкоцитов при внебольничных пневмониях является следствием развития воспалительного процесса, приводящего, в конечном итоге, без должного лечения к его генерализации. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) превышал контрольные величины в 3,4 раза. Содержание IgA и IgM возрастало в 1,5 и 2,4 раза соответственно, а IgG было в 1,9 раза ниже, чем в контроле (табл. 1).

Таблица 1

Влияние стандартной терапии на показатели иммунитета у больных ВП

Исследуемые показатели	Контроль (n=50)	Группа 1. Стандартная терапия, (n=50)		
		Дни исследования		
		1 сутки	10 сутки	15 сутки
Лейкоциты (абс. число в 1 мкл.)	7354±131	12837±129*	11361±134*	10710±134*
Лимфоциты (абс. число в 1 мкл.)	2475±147	2171±126*	2234±79*	2180±132
$CD3^+$ (абс. число в 1 мкл.)	1444±50	850±45*	849±47*	865±36*
$CD3^+$, %	58,3±3,4	39,2±3,6*	38,0±5,9	39,7±2,7*
$CD4^+$ (абс. число в 1 мкл.)	833±26	326±19*	307±12*	450±11*
$CD4^+$, %	33,6±5,2	15,1±1,5*	13,7±2,8*	20,6±3,5*
$CD8^+$ (абс. число в 1 мкл.)	449±12	541±19*	532±22*	490±14*
$CD8^+$, %	18,4±2,6	24,9±3,5*	23,8±4,1*	22,5±2,9
$CD4^+/CD8^+$	1,71±0,03	0,58±0,02*	0,57±0,07*	0,90±0,09*
$CD22^+$, в 1 мкл	850±86	539±42*	604±50*	656±52*
$CD22^+$, %	34,3±5,8	24,8±3,7*	22,6±1,1*	30,1±2,8
ЛИИ (усл. ед.)	1,12±0,04	3,51±0,12*	2,98±0,13*	2,49±0,02
Ig A, г/л	3,6±0,6	5,3±0,6*	5,7±1,0*	5,9±1,0*
Ig M, г/л	1,1±0,2	2,6±0,3*	2,4±0,2*	2,3±0,2*
Ig G, г/л	13,2±1,2	7,1±0,6*	9,1±0,4*	9,8±0,3*

Примечание: * - достоверность различий между контрольной группой и группами больных ВП.

Данные изменения свидетельствуют о том, что при развитии ВП у больных отмечался выраженный иммунодефицит.

В дальнейшем, при стандартном лечении у больных с ВП на 10 сутки число лейкоцитов в 1 мкл равнялось $11361 \pm 134^*$ в отличие от 12837 ± 129 при поступлении. Содержание абсолютного числа лимфоцитов и клеток с маркерами $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD22^+$ практически не изменялось. Так же не изменялось соотношение $CD4^+ / CD8^+$. ЛИИ снижался с $3,51 \pm 0,12$ до $2,98 \pm 0,13^*$. Содержание IgA и IgM достоверно не изменялось, а количество IgG возрастало с $7,1 \pm 0,6$ до $9,1 \pm 0,4^*$ г/л.

Таблица 2

Влияние «Астрагала» на фоне стандартной терапии на показатели иммунитета у больных ВП

Изучаемые показатели	Контроль (n=50)	Стандартная терапия + «Астрагал, (n=50)		
		Дни исследования		
		1 сутки	10 сутки	15 сутки
Лейкоциты (абс. число в 1 мкл.)	7354 ± 131	$12837 \pm 129^*$	$11249 \pm 148^*$	$8693 \pm 68^*$
Лимфоциты (абс. число в 1 мкл)	2475 ± 147	$2171 \pm 126^*$	$2212 \pm 98^*$	$2895 \pm 128^*$
$CD3^+$ (абс. число в 1 мкл)	1444 ± 50	$850 \pm 45^*$	904 ± 47	1385 ± 51
$CD3^+$, %	$58,3 \pm 3,4$	$39,2 \pm 3,6^*$	$40,8 \pm 3,7$	$47,8 \pm 4,4^*$
$CD4^+$ (абс. число в 1 мкл)	833 ± 26	$326 \pm 19^*$	401 ± 14	$647 \pm 13^*$
$CD4^+$, %	$33,6 \pm 5,2$	$15,1 \pm 1,5^*$	$18,1 \pm 2,1$	$22,3 \pm 1,6^*$
$CD8^+$ (абс. число в 1 мкл)	449 ± 12	$541 \pm 19^*$	526 ± 26	445 ± 12
$CD8^+$, %	$18,4 \pm 2,6$	$24,9 \pm 3,5^*$	$23,8 \pm 2,9$	$15,4 \pm 2,8^*$
$CD4^+ / CD8^+$	$1,71 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,02^*$	$0,76 \pm 0,09^*$	$1,30 \pm 0,04$
$CD22^+$, в 1 мкл	850 ± 86	$539 \pm 42^*$	$658 \pm 44^*$	$693 \pm 47^*$
$CD22^+$, %	$34,3 \pm 5,8$	$24,8 \pm 3,7^*$	$29,7 \pm 1,4$	$23,9 \pm 2,3^*$
ЛИИ (усл. ед.)	$1,12 \pm 0,04$	$3,51 \pm 0,12^*$	$2,93 \pm 0,11^*$	$1,16 \pm 0,18$
Ig A, г/л	$3,6 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,6^*$	$6,3 \pm 0,7^*$	$6,5 \pm 0,5^*$
Ig M, г/л	$1,1 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3^*$	$2,7 \pm 0,3^*$	$2,9 \pm 0,2^*$
Ig G, г/л	$13,2 \pm 1,2$	$7,1 \pm 0,6^*$	$9,6 \pm 0,4^*$	$10,7 \pm 0,6^*$

Примечание: * - достоверность различий между контрольной группой и группами больных ВП.

К 15 суткам лечения содержание абсолютного количества лейкоцитов снижалось до $10710 \pm 134^*$, но не достигало контрольных значений. Количество $CD3^+$ практически не изменялось, $CD4^+$ возрастало до

450±11* по сравнению с началом заболевания - 326±19 в 1 мкл. Содержание клеток, несущих рецепторы CD8⁺ снижалось до 490±14*, но не достигало контрольных значений.

Соотношение CD4⁺ /CD8⁺ составило 0,90±0,09*, что в 1,6 раза выше значения в начале заболевания. Количество лимфоцитов с рецепторами CD22⁺ повышалось до 656±52* и практически достигало показателей здоровых людей. ЛИИ снижался в 1,4 раза и составил 2,49±0,02*. Содержание IgA и IgM, так же как и на 10 сутки лечения, достоверно не изменялось, а количество IgG возрастало 9,8±0,3 (табл. 1).

Если учесть, что при этом одновременно уменьшается содержание отдельных популяций CD3⁺ и индекс CD4⁺/CD8⁺, то с большей вероятностью можно предполагать, что в подобной ситуации имеется угроза развития синдрома системного воспаления (SIRS). Полученные результаты, показывают, что при стандартной терапии к 15 суткам воспаления не происходит полного восстановления иммунитета.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, одновременное назначение «Астрагала» в сочетании со стандартной терапией на 10-е сутки лечения больных 2-й группы способствовало незначительному снижению уровня лейкоцитов до 11249±148 и практически не изменялось содержание абсолютного количества лимфоцитов - 2212±98 (табл. 2).

Кроме того, под влиянием «Астрагала» отмечено увеличение содержания CD3⁺ (с 850±45 до 904±47 в 1 мкл), а также CD4⁺ (с 326±19 до 401±14* в 1 мкл), а количество CD8⁺-клеток достоверно не изменялось, благодаря чему увеличился коэффициент CD4⁺/CD8⁺ и составил 0,76±0,09*, что мы считаем, безусловно, благоприятным признаком. Содержание CD22⁺ возрастало более значительно с 539±42, при поступлении больных с ВП до 658±44* на 10 сутки лечения. В эти же сроки индекс ЛИИ снижался почти в 1,2 раза и составил 2,93±0,11* (табл. 2).

Подобная положительная динамика изучаемых показателей иммунитета прослеживалась и на 15 сутки наблюдения. Так, у больных, получавших дополнительно к стандартной терапии «Астрагал», отмечалось понижение содержания лейкоцитов до 8693±68*, повышение абсолютного количества лимфоцитов до 2895±128*, так и показателей клеточного звена иммунной системы: зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) до 1385±51*, Т-хелперов (CD4⁺) – до 647±13* и снижение Т-клеток с супрессорной активностью (CD8⁺) до 445±12, что в свою очередь, привело к увеличению соотношения CD4⁺/CD8⁺. Так же повышалось содержание В-лимфоцитов CD22⁺ до 693±47*, относительно тех же показателей, зарегистрированных у больных на 10-е сутки. Концентрация IgA (6,5±0,5* г/л), IgM (2,9±0,2*) и IgG (10,7±0,6*) оставались высокими по сравнению со здоровыми людьми, что говорит о напряженности гуморального иммунитета (табл. 2).

При анализе содержания селена в сыворотке крови у больных ВП, призванных из Забайкальского края, который является биогеохимической провинцией с недостатком селена, нами установлен глубокий дефицит этого микроэлемента. В таблице 3 представлены результаты исследования содержания селена в сыворотке крови больных ВП при использовании драже «Астрагал» в сочетании со стандартной терапией ВП. Как следует из полученных данных, при поступлении в стационар у всех больных ВП наблюдается почти двукратное снижение концентрации селена в сыворотке крови. На 10-е сутки лечения уровень селена у больных, получавших только стандартную терапию, практически не изменился, тогда как, у пациентов на фоне дополнительного приема растительного средства «Астрагал» отмечается статистически значимое повышение концентрации этого микроэлемента: во 2 группе – на 61% от исходного уровня при поступлении, в 3 группе – на 56%, в 4 группе – на 49% по сравнению с первоначальными данными. На 15 сутки лечения ВП содержание селена у пациентов 1 группы незначительно возросло и соответствовали показателям легкого селенодефицита (70-90 мкг/л). Это повышение можно объяснить разнообразием продуктов госпитального пайка.

Таблица 3

Влияние сочетанного применения растительного средства «Астрагал» на содержание селена в сыворотке крови у больных ВП

Группы	Содержание селена, мкг/л		
	1-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
Контроль (n=50)	115±4,6		
Стандартная терапия (n=50)	64±4,8*	71±3,4*	80±4,1*
Стандартная терапия + Астрагал (n=48)	64±4,8*	94±3,3*	110±4,2*

Примечание: * - достоверность различий между контрольной группой и группами больных ВП.

В то же время, у пациентов получавших дополнительно исследуемое растительное средство, содержащее органические соединения селена, отмечено более значительное увеличение данного микроэлемента, что соответствовало показателям субоптимальной обеспеченности селеном (90-115 мкг/л).

Таким образом, полученные результаты клинических исследований свидетельствуют о тесной связи дефицита селена с усилением воспалительных заболеваний бронхо-легочной системы и, в частности, внебольничной пневмонии, а также о благоприятном влиянии

растительного средства «Астрагал» на содержание одного из ведущих микроэлементов эндогенной антиоксидантной системы организма.

Список литературы

1. Дворецкий Л.И. Внебольничная терапия: диагностика и антибактериальная терапия // Cons. med. - 2006. - №8. - С. 25-30.
2. Корсун В.Ф., Трескунов К.А., Корсун Е.В., Мицконас А.М. Лекарственные растения в онкологии - М.: Практическая медицина, - 2007. - 445 с.
3. Кохан С.Т., Патеюк А.В., Мондодоев А.Г. Протекторное действие биологических активных добавок «Астрагал» и «Женьшень с астрагалом» при гипоксии и стрессе // Вестник фармации – 2012, - №4(58) – С. 59-63.
4. Кохан С.Т., Патеюк А.В. Влияние растительных адаптогенов на общую физическую выносливость и энергетический обмен в эксперименте // Научные ведомости, журнал БелГУ. Медицина. Фармация – 2015. – №116(223). – С. 127-131.
5. Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В. Растения, стимулирующие иммунитет - Уфа, - 2005. – 96 с.
6. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике - М., Медицина. – 1987. – 364 с.
7. Олейник С.А., Гунина Л.М., Сейфула Р.Д. Фармакология спорта - К.: Олимп. л-ра, - 2010. – 640 с.
8. Парахонский А.П. Нарушения иммунной системы у больных пневмонией и методы их коррекции // Современные наукоемкие технологии - 2005. - №1. - С. 116-117.
9. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях - М., - 2000. - 236 с.
10. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология // Пульмонология – 2004. - №1. – С. 7-34.
11. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции // Пульмонология - 2004. - №2. - С. 111-115.
12. Энциклопедия фитотерапии. Травы жизни профессора Корсуна - М: ЗАО Центрполиграф, - 2007. - 443 с.

© Кохан С.Т., Патеюк А.В., 2016

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

*Кравченко Л.Г., Зубаренко А.В., Стоева Т.В., Конейка А.К., Лотыш Н.Г.,
Коваль Л.И., Павленко Е.В.*

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Пневмония – острое полиэтиологическое инфекционно-воспалительное заболевание паренхимы легких – на сегодняшний день остается острой медико-социальной проблемой во всех возрастных группах. У взрослых регистрируют от 3 до 11 случаев заболевания на 1000 человек. Среди детского населения по данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется 155 миллионов случаев заболеваний внебольничной пневмонией: от 34 до 40 случаев на 1000 детей в дошкольном возрасте, снижаясь до 10-15 – у дошкольников [2, 5]. Пневмония является одной из ведущих причин смертности (до 15%) детей до 5 лет [4]. Ранее фатальные исходы пневмоний отмечались в основном в странах с низким социальным и экономическим уровнем, но в последние годы участились и в высокоразвитых странах. Главными причинами этого является поздняя диагностика и неадекватная этиотропная терапия, однако все большее значение и опасения приобретает появление резистентности микроорганизмов к антибиотикам, к которым бактерии не обладали природной устойчивостью, в том числе с множественной устойчивостью (MDR – multi drugresistant), причем не только в условиях стационара, но и во внебольничной среде [1, 7]. При внебольничных пневмониях развитие процесса происходит в основном за счет активации аутофлоры больного.

Хотя при внебольничной пневмонии стартовые антибиотики назначают эмпирически с обязательным учетом возраста больного и условий (внебольничная и внутрибольничная) возникновения заболевания, результаты микробиологической диагностики будут иметь значение для последующей коррекции антибиотикотерапии у конкретного больного в случае неэффективности назначенного лечения, при проведении второго этапа ступенчатой антибиотикотерапии, или в случае необходимости второго курса. Не следует забывать о важной роли микробиологических исследований для формирования локальных рекомендаций по эмпирической этиологической терапии для определенного региона [4, 6].

Целью работы поставлен анализ результатов микробиологического исследования мокроты детей с внебольничной пневмонией в возрастном

аспекте с определением медикаментозной чувствительности и резистентности выделенных возбудителей.

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование 112 больных детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в пульмонологическое отделение городской детской больницы. Все пациенты распределены на 3 группы: 48 детей до 6 лет, 39 - до 12 лет, 25 – старше 12 лет. Все случаи заболевания имели рентгенологическое подтверждение.

В группу обследованных не включали пациентов, у которых в течение последнего месяца применялась антибиотикотерапия, а также детей из закрытых коллективов ввиду специфичности их микрофлоры.

Всем больным был проведен требуемый комплекс клинко-лабораторно-инструментальных исследований, который включал общеклинические анализы крови и мочи, микроскопию кала, биохимическое исследование крови, ЭКГ, спирографию, а также бактериологическое исследование. Материалом для микробиологического культурального исследования с определением чувствительности и устойчивости к выделенным возбудителям служила мокрота, собранная и доставленная с соблюдением стандартных требований сбора и доставки. Анализ осуществляли диско-диффузионным методом. Клинически значимыми считали микроорганизмы, полученные в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ / мл.

Результаты исследования. Установлено, что в течение последних 3-х лет отмечается ежегодное увеличение количества госпитализированных детей с внебольничными пневмониями на 10-12%. Посезонный анализ частоты госпитализации больных в нашем южном регионе демонстрирует двукратное преобладание заболевших в холодное время года, с октября по март.

В 58,03±4,66% случаев начало пневмонии было острым, у остальных – постепенным, с симптомов ОРВИ. По морфо-рентгенологическому типу у 67,85±4,41% пациентов документированы сегментарные пневмонии.

По данным большинства исследователей [2, 3, 5] в любом возрасте доминирующая этиология внебольничных пневмоний – пневмококковая (от 30 до 60%). Результаты микробиологического анализа мокроты в нашей работе продемонстрировали присутствие пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*) у 28,5±4,26% обследованных, в возрастном аспекте: у 27,08±6,41% пациентов младшей возрастной группы, у 28,20±7,2% детей в возрасте от 7 до 12 лет, у 32,0±9,32%, - старшей возрастной группе, $p > 0,05$. Так как у детей образцы мокроты не всегда удается получить в чистом виде, она может колонизироваться микрофлорой полости рта, для верификации этиологии соотносили результаты бактериологического исследования с клиническими симптомами. При этом в 81,25% случаев установлено

соответствие с общеизвестной типичной для пневмококка клинической картиной.

В большинстве литературных источников сообщается, что второе место по распространенности после пневмококка при внебольничной пневмонии занимает *Haemophilus influenzae*. По нашим данным этот патоген определен в $7,14 \pm 2,43\%$ случаев, по возрастам: в первой группе – $6,25 \pm 3,49\%$, во второй – $5,12 \pm 3,52\%$, в третьей – $8,0 \pm 5,42\%$. Статистические различия также недостоверны.

На современном этапе роль стафилококка в генезе внебольничных пневмоний незначительна [3, 5], в наших исследованиях *Staphylococcus aureus* выделен из мокроты больных с внебольничной пневмонией $8,92 \pm 2,69\%$, по возрастам соответственно – $8,33 \pm 3,90\%$, $7,69 \pm 4,26\%$, $4,0 \pm 3,91\%$. Необходимо отметить, что клинические диагностические критерии пневмонии в этой группе пациентов прослежены только в 20% случаев.

Значительно реже идентифицировали в обследованной группе детей с внебольничными пневмониями такую грамм-отрицательную флору, как *Neisseria*, которая высевалась в мокроте $5,35 \pm 2,12\%$ больных, из них в младшей возрастной группе – у 8,33%, в средней – 2,56%. Единичные случаи демонстрировали рост *Clebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, что составило по 0,89% в младшей возрастной группе.

Есть данные, что у многих детей пневмонии имеют смешанный вирусно – бактериальный генез. В эпидемический период гриппа обследовано в 2014 г. 69 детей с пневмонией, в 2015 г. – 92 ребенка, вирус гриппа выделен соответственно у 18 ($20,25 \pm 4,11\%$) и 11 ($11,96 \pm 3,06\%$) пациентов.

При наличии клинико-лабораторных симптомов атипичного варианта пневмонии (надсадный, частый, коклюшеподобный кашель, симптомы бронхообструкции; в общем анализе крови отсутствие лейкоцитоза, нейтрофилеза, умеренно повышенная СОЭ) проводили обследование методом ИФА. Микоплазменный генез пневмонии подтвержден у 6,2% детей, что согласуется с данными современных исследований - 10-20%.

Определение чувствительности и резистентности выделенных возбудителей по нашей группе детей показало, что *Streptococcus pneumoniae* наиболее чувствителен к ванкомицину (62,50%), амоксиклаву, клиндамицину, азитромицину (59,37%), левофлоксацину (43,75%) и цефепиму (31,25%).

Стафилококк чувствителен к левофлоксацину, амоксиклаву и цефепиму (60%), на втором месте выявилась чувствительность к доксициклину, цефотаксиму, амписульбину.

Выделенная *Klebsiella pneumonia* была чувствительна к хлорамфиниколу, левофлоксацину, амикацину, цефепиму, а синегнойная палочка - к левофлоксацину, амикацину, гентамицину, цефепиму, цефтазидиму.

Наличие резистентности к антибиотикам установлено в $32,8 \pm 4,2\%$ случаев. В нашей работе продемонстрирована резистентность пневмокока, как наиболее частого патогенна при внебольничной пневмонии у детей. Установлено доминирование нечувствительности к β -лактамным антибиотикам: незащищенным пенициллинам (пенициллин, ампициллин) - $31,25 \pm 8,19\%$, цефалоспорином - $21,87 \pm 7,3\%$.

Характерно, что у $13,39 \pm 3,22\%$ обследованных детей установлена мультирезистентность к антибиотикам.

Выводы. Анализ структуры патогенов по результатам нашей работы, исходя из парадигмы концепции моноэтиологичности пневмоний, позволяет говорить о преобладании грамм-положительного генеза (пневмококкового) при внебольничных пневмониях у детей во всех возрастных группах детей после 3-х лет, а грамм-отрицательной флоры у детей младшей возрастной группы (с 3х до 5 лет).

Учитывая выявленную чувствительность к амоксиклаву, резистентность к незащищенным пенициллинам, можно рекомендовать в качестве стартовой терапии препараты группы защищенных пенициллинов.

Список литературы

1. Березняков И.Г. Клиническое значение выработки β – лактамаз и подходы к решению проблемы / И.Г. Березняков // Болезни и антибиотики – 2012 - №1(6). – С. 16-19.
2. Виноградова К.А., Булгаков В.Г., Полин А.М., Кожевин П.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистома, ее объем, разнообразие и развитие // Антибиотики и химиотерапия – 2013. - №5-6, Т.58. – С. 38-48.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречникова О.И., Иванчик Н.А. Динамика резистентности *Streptococcus pneumonia* к антибиотиками в Российской Федерации за период 1999-2009 г.г. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия - 2014. - Т.6, №2 - С. 25-29.
4. Крамарев С.А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей / С.А. Крамарев // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии – 2014. – Т.5, №1. - С. 52-57.
5. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у детей с позиции доказательной медицины // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии – 2014. – Т.5, №1. - С. 56-82.

6. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания / В.К. Таточенко // Болезни и антибиотики – 2013. - №1(8). – С. 28-31.

7. Чернышева Л.И., Гильфанова А.М., Бондаренко А.В. и др. Множественная антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*. Возможности эмпирической антибактериальной терапии пневмококковой инфекции у детей // Современная педиатрия – 2015. - №5. – С. 49-54.

© Кравченко Л.Г., Зубаренко А.В., Стоева Т.В., Копейка А.К., Лотыш Н.Г., Коваль Л.И., Павленко Е.В., 2016

УДК 616.921.5

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Куватова Н.Д., Егоров В.Б., Харисова Л.Ф.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

Проблема гриппа является одной из актуальнейших проблем науки и практического здравоохранения Российской Федерации [1-4].

Целью данной работы явилось изучение клинической эффективности традиционных схем терапии гриппа. Под нашим наблюдением находилось три группы больных в возрасте от 1 до 6 лет.

Первую составили дети получавшие антибиотикотерапию.

Во вторую вошли те, которым был назначен Интерферон интраназально. Третья группа детей получала гормоны.

Анализ полученных результатов позволил отметить, что ни один из названных видов терапии не оказал существенного влияния на динамику лихорадочной реакции. Во всех трех группах нормализация температуры наступила только на пятый день о начала болезни.

Обращает на себя внимание, что даже в третьей группе больных, получавших Преднизолон, проявление острого токсикоза (цианоз, головная боль рвота) сохранялись у 60% детей и на второй день от начала лечения. в 70-80% случаев вялость, адинамиа наблюдались до 4-го дня болезни. А полное купирование симптомов интоксикации наступало только на 7-ой день болезни.

Выраженный катар верхних дыхательных путей у 60-70% детей во всех тех группах регистрировался до 5-го дня болезни. А полное исчезновение этих симптомов имело место только на 9-ый день заболевания.

Во всех трех группах было зарегистрировано длительное сохранение поражения дыхательных путей. Физикальные изменения в легких, кашель у 60% всех групп сохранялись до 8-го дня болезни, а полное их исчезновение было отмечено лишь на 10-ый день заболевания, наиболее существенные данные получены при учете частоты развития осложнений. Так, даже назначение антибиотикотерапии не предохраняло от развития пневмонии в 57% случаев. Во второй группе больных (получавших Интерферон) частота развития осложнений составила 50%. А у детей, которым был назначен Преднизолон, бактериальные осложнения развились в 80% случаях.

Все вышесказанное определяет необходимость иных новых подходов к терапии гриппа у детей.

Следующим этапом исследования явилось изучение клинической эффективности препарата Анаферон при лечении гриппа у детей.

Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 1 до 6 лет, из числа которых 30 больных получали Анаферон по общепринятой схеме, а 20 составили группу сравнения. Во всех случаях этиология заболевания документирована четырех кратным нарастанием титра специфических антител в РТГА.

Анализ полученных результатов позволил выявить существенное положительное влияние препарата на динамику лихорадочной реакции.

У 56,7% детей основной группы начиналось с фебрильной лихорадки. Однако уже на 1-ый день лечения число детей с фебрильной температурой уменьшилось до 20%. Уже на 2-ой день от начала терапии у 50% детей температура снизилась до нормальных величин. Анализ средних величин температуры позволил отметить, что уже с 3 дня лечения у всех больных основной группы лихорадки не регистрировалась.

Напротив, в группе сравнения снижение температуры до нормы имело место только на 6-ой день болезни.

В основной группе больных уже с 4-го дня ни у одного больного не регистрировался катар верхних дыхательных путей. Напротив, в группе сравнения эти проявления даже увеличивались к 3 дню болезни и сохранялись до 7-го дня болезни.

Физикальные изменения в легких в основной группе больных купировались уже на 3-ий день лечения, а в группе сравнения кашель, хрипы в легких сохранялись до 12 дня болезни.

Наиболее существенным аспектом явилась частота развития осложнений. Так в группе детей получивших Анаферон только в 10%

случаев имело место развитие пневмонии. В тоже время у детей в группе сравнения частота развития осложнений регистрировалось у 60% больных.

Таким образом, применение Анаферона в лечении гриппа у детей способствует быстрому купированию клинических проявлений и уменьшению частоты развития осложнений.

Последнее вероятнее всего обусловлено иммуномодулирующим эффектом препарата, изучение которого определило следующий этап исследований.

Изучение было проведено в 2-х группах детей. Первая группа - основная, дети леченые Анафероном. Вторая - группа сравнения.

Анализ динамики специфических антител в РТГА показал, что в основной группе нарастание титров имело 80 кратный прирост, достигая 1:1024. Напротив в группе сравнения регистрировался только 16-кратный прирост титра антител. Таким образом, использование Анаферона стимулирует антителообразование.

Определение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+) показало, что в обеих группах в начале заболевания имело место развитие дефицита этих клеток. В основной группе больных уже на 3-4 день от начала лечения количество клеток CD3+ достигало нормальных величин, тогда как в группе сравнения дефицит их содержания сохранялся ($47,2 \pm 0,5\%$ при норме $60,7 \pm 0,2\%$; $p < 0,05$).

Наиболее интересной оказалась динамика уровня интерлейкина 4. Если изначально его содержание находилось в пределах нормальных величин, то уже на второй день лечения в основной группе имело место существенное увеличение его содержания ($27,2 \pm 0,3$ пг/мл; $p < 0,05$). В группе сравнения уровень интерлейкина 4 оставался практически неизменным.

Таким образом, применение Анаферона оказывает отчетливый иммуномодулирующий эффект в виде стимуляции T_H2 типа иммунного ответа.

Список литературы

1. Зайцева О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний // РМЖ: болезни дыхательных путей – 2011. - №23. – С. 1458-1461.

2. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П. Грипп: современные подходы к терапии: пособие для врачей – М., - 2007. – 48 с.

3. Хасанова Г.М., Бикбулатов Р.И., Хасанова А.Н. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций: сборник статей Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» - Уфа: Аэтерна, - 2014. - С. 38-40.

4. Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Новые возможности в профилактике эпидемий гриппа и ОРВИ: Материалы Международной научно-практической конференции «Безопасность жизнедеятельности в современных условиях: проблемы и пути решения» - Уфа, - 2015. - С. 142-144.

© Куватова Н.Д., Егоров В.Б., Харисова Л.Ф., 2016

УДК 616.988.55-053.2

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Куватова Н.Д., Бурганова А.Н., Просвиркина Т.Д., Муслимова Н.Е.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

Для изучения особенностей клинических проявлений инфекционного мононуклеоза было обследовано 52 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет, которые находились на лечении в диагностическом отделении МУ инфекционной клинической больницы №4 г. Уфы с клиническим диагнозом «Инфекционный мононуклеоз».

Одним из ранних симптомов заболевания были изменения в носо- и ротоглотке. Налеты в ротоглотке преимущественно островчатые в группе больных 12-17 лет – в 100% случаев, пленчатые налеты отмечались у девочек в возрасте 1-6 лет. Гипертрофия небных миндалин 1 степени преобладала у детей 6-12 лет, 2 степени – 12-17 лет, 3 степени - 1-6 лет. Полиадения выявлена у всех детей. Чаше увеличивались шейные группы лимфоузлов - до $1\pm 0,3$ см. у детей 6-12 лет, до $2\pm 0,13$ см. - у детей 1-6 лет и 12-17 лет, более $2,0\pm 0,15$ у детей 6-12 лет. Отек над лимфоузлами отмечался у 19% обследуемых детей, в возрасте 6-12 лет не было зарегистрировано ни одного случая этого симптома. Пастозность лица выявлена у 19% обследуемых с отсутствием этого симптома в группе детей в возрасте 6-12 лет. Желтушность склер отмечалась у одного ребенка 15 лет с выраженными явлениями реактивного гепатита. Гепатомегалия выявлена у 92,4% заболевших, печень в среднем выступала на $2,4\pm 0,5$ см. Более выраженное и длительное увеличение печени отмечалось у детей 6-12 лет. Селезенка выступала в среднем на $1,25\pm 1,2$ см. Данный симптом

преобладал у детей до 12 лет. У 1 ребенка 1 года 9 месяцев отмечалась спленомегалия до 7 см из-под края реберной дуги. У этого ребенка отмечались осложнения заболевания в виде реактивного гепатита и инфекционно-токсической почки. Пятнисто-папулезная сыпь отмечалась у 7,5% больных. У детей 7-12 лет данный симптом не отмечался.

У ребенка 5 лет с тяжелым течением заболевания выявлена токсикодермия. К моменту выписки сохранялись увеличение заднешейных и углочелюстных лимфоузлов: у 17 детей в возрасте 1-6 лет, у 4 детей в возрасте 6-12 лет, у 8 детей в возрасте 12-17 лет; гепатомегалия у 6 детей в возрасте 1-6 лет, у 7 детей в возрасте 6-12 лет, у 4 детей в возрасте 12-17 лет; спленомегалия – у 4 детей 1-6 лет, у 1 ребенка 6-12 лет, у 2 детей 12-17 лет.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований, наиболее яркие клинические проявления инфекционного мононуклеоза выражены у детей дошкольного возраста и подростков.

© Куватова Н.Д., Бурганова А.Н., Просвиркина Т.Д., Муслимова Н.Е., 2016

УДК 616.34-022-053.37

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НАН КИСЛОМОЛОЧНЫЙ» В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Куватова Н.Д., Просвиркина Т.Д., Харисова Л.Р.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени остаются наиболее частой патологией, особенно у детей раннего возраста [1-3]. Одним из важнейших компонентов лечения ОКИ является диетотерапия. В последние годы несколько изменились подходы к лечебному питанию при ОКИ у детей. Так, не проводится водно-чайная пауза, хотя и назначается определенная разгрузка питания и дробное кормление. При искусственном вскармливании предпочтительно используются адаптированные молочные смеси, содержащие живые бифидо- или лактобактерии, которые не только улучшают биоценоз кишечника, но и способствуют восстановлению его ферментативной активности.

Целью данной работы явилась оценка эффективности применения НАН кисломолочного в диетотерапии у детей первого года жизни с ОКИ. В кишечно-диагностическом отделении МУ инфекционной клинической больницы №4 г. Уфы под нашим наблюдением находилось 20 детей в возрасте от 16 дней до 10 месяцев: до 1 месяца – 6 (30%), до 3 месяцев – 6 (30%), до 6 месяцев – 3 (15%), до 10 месяцев – 5 (25%). Все дети поступили в стационар в остром периоде заболевания с клиникой гастроэнтерита (35%) или гастроэнтероколита (65%), которые протекали в тяжелой степени (20%) и среднетяжелой степени. Этиологическая структура ОКИ была следующей: эшерихиоз – 25%, ротавирусная инфекция – 35%, сальмонеллез – 40%. Дети первых месяцев жизни находились на раннем искусственном вскармливании в связи с гипогалактией матерей. Проводимая базисная терапия включала диетотерапию в виде кисломолочного НАНа с первых дней лечения. Группу сравнения составили 20 детей аналогичного возраста и заболеваний, получавшие сходную базис-терапию и стандартные молочные смеси. Критериями оценки эффективности применения кисломолочного НАНа являлись такие клинические симптомы, как сроки улучшения общего состояния, исчезновение срыгивания и рвоты, купирование болевого синдрома и метеоризма, нормализация частоты и характера стула, прибавка массы тела, а также данные копроцитограммы и микробиологического исследования кала до и после лечения. Было установлено что в опытной группе у 35% детей с ротавирусной инфекцией наблюдалась четкая положительная динамика симптомов к 3-4-му дню лечения, в контрольной группе только у 5% больных ($P < 0,01$). К концу первой недели применения НАНа кисломолочного отмечалось купирование болевого синдрома и метеоризма, нормализация диарейного синдрома еще у 35% детей (с эшерихиозом, сальмонеллезом), в контрольной группе у 25% больных детей ($P < 0,05$). У 30% детей с сальмонеллезом нормализация клинических симптомов наблюдалась к 10-14-му дню лечения, в контрольной группе аналогичная картина наблюдалась к 15-18-му дню лечения у 65% больных ($P < 0,01$). У большинства детей (85%), получавших НАН кисломолочный имели место улучшение аппетита и значительная прибавка массы тела (200,0–300,0).

У 60% детей к 7-8-му дню отмечалось восстановление ферментативной недостаточности кишечника, в отличие от контрольной группы, в которой аналогичные данные были отмечены только у 25% больных детей к концу 2-й недели. Сравнительный анализ динамики общих симптомов интоксикации и микробиологических исследований кала не выявили достоверных различий в изменениях между исследуемыми группами больных. По-видимому, для нормализации микрофлоры кишечника необходим более длительный период наблюдения.

Выводы. Использование НАНа кисломолочного в диетотерапии детей первого года жизни с ОКИ дает более выраженный эффект, по сравнению со стандартной молочной смесью, так как способствует более быстрому функциональному восстановлению ЖКТ.

Список литературы

1. Горелов А. Острые кишечные инфекции у детей первого года жизни // 9 Месяцев - 2003. - №8.
2. Анганова Е.В. Острые кишечные инфекции у детей на фоне выделения условно-патогенных микроорганизмов // Казанский медицинский журнал - 2009. - №1.
3. Хасанова Г.М., Камаева З.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Кучимова Н.А., Рожкова Е.В., Тутельян А.В. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - 2014. - С. 329.

© Куватова Н.Д., Просвиркина Т.Д., Харисова Л.Р., 2016

УДК 616.98:578.823.91-053.2

К ВОПРОСУ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Куватова Н.Д., Просвиркина Т.Д., Харисова Л.Ф.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

За последние десятилетия изменилась этиологическая структура острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей во всем мире в сторону роста вирусных диарей [1-3]. Ведущими этиологическими агентами острых гастроэнтеритов являются ротавирусы. Их удельный вес достигает 50-75%.

Цель настоящего исследования – выявить клинические особенности РВИ у детей и определить оптимальную схему лечения.

Наблюдались 64 ребенка. Диагноз РВИ верифицирован путем клинико-лабораторного исключения патогенных и условно-патогенных возбудителей и обнаружения ротавирусных антигенов в стуле. Дети до 1 года составили 75,0%. В основном (81,3%) заболевание протекало в среднетяжелой форме, реже – в тяжелой.

Гастроэнтеритическая форма наблюдалась чаще у 87,5% больных, реже встречалось изолированное поражение тонкого отдела кишечника и у 15,6% детей регистрировались явления колита. Частота рвоты не превышала 6 раз в сутки. Кишечная дисфункция характеризовалась жидким светло-желтого цвета стулом с кислым запахом от 5 до 12 раз в сутки, иногда наблюдалось желто-зеленое окрашивание и небольшая примесь слизи. Умеренный эксикоз развился у 1/4 детей. Диарея продолжалась в среднем 4-6 дней. Интоксикация отличалась умеренностью. У большинства больных температура колебалась в пределах 38-39°C выше 39°C повышалась лишь у 1/4 детей, в основном – в возрасте 1 года жизни. По нашим данным, катаральные явления наблюдались у 93,7% больных. Следует отметить, что у 75,0% больных симптомы поражения верхних дыхательных путей появлялись одновременно с диспептическими проявлениями, а у 25,0% – за 1-3 дня до возникновения последних. Особенностью катаральных явлений были незначительная выраженность и небольшая продолжительность.

Наблюдавшиеся дети получали базисную терапию-диету, оральную регидратационную терапию. Нами проведен анализ эффективности применения энтеросорбентов у больных с РВИ.

Учитывая опыт лечения таких больных предпочтение отдано Смекте (Фирма Бофур-Ипсен). Половина больных – 1 группа, получали Смекту в возрастной дозировке до нормализации стула, 2 группа детей не получала ее. Десять больных во 2 группе принимали антибиотики энтерально по поводу колита. Эффективность лечения оценивалась по нормализации консистенции и частоты стула, исчезновению рвоты, метеоризма. У 65,6% больных 1 группы, получающих Смекту, купирование диспептического синдрома произошло на 2-3 день, у 28,1% – к 4-5 дням, что достоверно быстрее, чем у детей 2 группы, соответственно у 34,4% и 43,7%. Дольше 5 дней понос отмечался лишь у 2 (6,3%) детей 1 группы и у 7 (21,9%) – 1 группы. Это были больные с тяжелыми формами заболевания.

В 1 группе детей быстрее купировалась и интоксикация: на 2-3 день почти у половины больных и у 43,8% – к 4-5 дням. Во второй же группе – на 2-3 день лишь у 1/4 детей и у 37,5% – к 4-5 дням. Применение антибиотиков не оказало заметного эффекта на нормализацию состояния и самочувствие больных. Указанные преимущества схемы лечения детей 1 группы, очевидно, связаны с универсальными адсорбционными и мукоцитопротекторными свойствами Смекты.

Таким образом, РВИ, в основном, протекает в среднетяжелой форме. По уровню поражения доминирует гастроэнтерит. Интоксикация характеризуется умеренностью. Гипертермия свойственна лишь четверти детей. Катаральный синдром при РВИ отличается постоянством, незначительной выраженностью и непродолжительностью. Препаратом выбора терапии РВИ является Смекта. Сочетание Смекты с диетой и

оральной регидратацией является оптимальной схемой лечения ротавирусного гастроэнтерита у детей.

Список литературы

1. Биктиева Р.Л. Оценка новых подходов в диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., - 2007.
2. Тихомирова О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии // Дет. Инфекции – 2003. - №3. – С. 7-10.
3. Хасанова Г.М., Камаева З.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Кучимова Н.А., Рожкова Е.В., Тутельян А.В. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - Москва, - 2014. - С. 329.

© Куватова Н.Д., Просвиркина Т.Д., Харисова Л.Ф., 2016

УДК 616.36-002.2

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОЙНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ

Кутуев О.И., Валишин Д.А., Хабелова Т.А., Муслимова Н.Е.

ФГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
ГБУЗ РБ ИКБ №4 г. Уфы, Россия

Продолжительное время одной из самых сложных задач гепатологии являлось недостаточно высокие результаты противовирусной терапии (ПВТ) у больных хроническим гепатитом С (ХГС), вызванным 1 генотипом вируса. Особенно, это касалось группы, так называемых, «трудных пациентов», имеющих: высокие степени фиброза (F3-4), неудачный опыт предыдущей ПВТ, высокий ИМТ, неблагоприятный генетический полиморфизм по IL-28B (TT, GG), возраст более 50 лет и др. При проведении стандартных схем ПВТ (пегинтерфероны (ПИФН) + рибавирин) у данной категории пациентов, устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигался лишь в 35-55%. Последующими достижениями разработки эффективных режимов ПВТ ХГС явилось внедрение тройных схем терапии

с использованием ингибиторов протеазы (ИП), сначала в 2011-2012 г.г. - «первой волны» (телапревир и боцепревир), затем с 2014 г. - «второй волны» (симепревир). Данные подходы позволили значительно повысить результаты лечения больных ХГС 1 генотипом, в том числе у «трудной» категории пациентов. УВО в этом случае составлял до 65-95%.

Целью работы: продемонстрировать 3-х летний опыт проведения тройной терапии с использованием ИП у больных ХГС 1 генотипом.

В 2013-2015 гг. терапию получили 22 больных ХГС. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 5,2$ лет (от 23 до 59 лет). Мужчин было 15, женщин – 7 чел. В разных режимах лечения больные принимали следующие ИП: телапревир («Инсиво», Janssen Pharmaceutica, USA) – 2 чел., боцепревир («Виктрелис», MSD, USA) – 10 чел., симепревир («Совриад», Janssen Pharmaceutica, USA) – 10 чел. Мониторинг и оценка ПБТ проводились в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С» (2013, 2014. EASL, МЗ РФ). Всем больным проведена непрямая эластография печени (НЭГП, «FibroScan») до и после терапии. Распределение больных по схемам ПБТ было следующим.

«Инсиво» назначался в дозе 750 мг/сут в течение 12 нед., совместно с $\alpha 2a$ -ПИФН («Пегасис», Roche) 180 мкг/нед. и рибавирином («Ребетол», MSD), дозируемым по весу. В одном случае пациентке, у которой не был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО) при предыдущей ПБТ ($\alpha 2b$ -ПИФН + рибавирин), курс тройной терапии составил 48 нед.; в другом случае, у мужчины 33 лет, первичного больного - в течение 24 нед. У обоих пациентов исходные показатели НЭГП соответствовали F0. У обоих больных был достигнут УВО. Однако терапия сопровождалась множественными нежелательными явлениями, самыми значимыми из которых являлись: дерматит (потребовавший назначения ГКС), значительная анемия (потребовавшая коррекции доз вводимых препаратов у первой пациентки), выраженный астенический синдром.

«Виктрелис» назначался в дозе 2400 мг/сут с 29 дня ПБТ (ПИФН + рибавирин). Все пролеченные больные получали препарат в течение 24-32 нед. совместно с $\alpha 2b$ -ПИФН («ПегИнтрон», MSD) в дозе 1,5 мкг/кг и рибавирином («Ребетол», MSD), дозируемым по весу. Данная схема тройной терапии проведена 8 мужчинам и 2 женщинам. При исследовании НЭГП F0 наблюдался у 6 больных, F1 – у 3-х и F3 у одного. Опыт предыдущей ПБТ имела одна женщина (рецидив) и один мужчина (рецидив). У этих пациентов общий курс лечения составил 36 нед. (32 из которых включал «Виктрелис»). У всех пролеченных больных был достигнут УВО. Нежелательные явления у большинства пациентов были выражены умеренно и только в одном случае (девушка 28 лет, первичная) развившаяся анемия потребовала коррекции доз рибавирина.

«Совриад» назначался в дозе 150 мг/сут в течение 12 нед., совместно с α 2а-ПИФН («Пегасис», Roche) 180 мкг/нед. и рибавирином («Ребетол», MSD), дозируемым по весу. Данная схема терапии бала назначена 5 мужчинам и 5 женщинам. Курс ПВТ составлял 24-48 нед. в зависимости от предыдущего ответа на лечение. При проведении НЭП у 3 больных установлен F0, у 1 больной - F1, у 2 больных – F2, у 2 больных – F3 и у 2 наблюдался цирроз печени, класс А, т.е. F4. При этом 4 больных имели неудачный опыт предшествующей ПВТ (ПИФН + рибавирин), в т.ч. и оба больных с циррозом печени. У этих 4 пациентов курс лечения составил 48 нед., остальные получили 24 нед. курс ПВТ. У всех пролеченных больных также был достигнут УВО. Нежелательные явления у этой группы больных были наименее выраженные, даже у пациентов с циррозом печени и лиц старше 50 лет. Ни в одном случае не потребовалась коррекция проводимого лечения.

Настоящее исследование продемонстрировало высокую эффективность тройной терапии с использованием ИП у больных ХГС 1 генотипом – у всех больных достигнут УВО, т.е. эрадикация HCV! Несмотря на небольшую выборку можно отметить, что данная схема ПВТ имеет очевидные преимущества перед стандартными схемами терапии. Это выражается не только в высокой эффективности тройной терапии, но и почти в два раза укороченных сроках лечения. Можно также добавить, что практически все больные в данном исследовании имели быстрый вирусологический ответ (кроме одного) и заметное уменьшение фиброза печени после проведенной ПВТ (по данным НЭП). «Инсиво», из-за плохой переносимости, в настоящее время не производится. В то же время, сохраняется широкое поле применения для остальных ИП (боцепревивр, симепревивр), особенно, в категории «трудных больных» с ХГС.

© Кутуев О.И., Валишин Д.А., Хабелова Т.А., Муслимова Н.Е., 2016

УДК 616.36-002.2

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В+D

Кутуев О.И., Валишин Д.А., Хабелова Т.А., Муслимова Н.Е.

ФГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
ГБУЗ РБ №4 г. Уфы, Россия

Одной из нерешённых проблем гепатологии остаётся разработка эффективной противовирусной терапии (ПВТ) больных с хроническим гепатитом В+D (ХГВ+D). До сегодняшнего дня не существует стандартных схем ПВТ, приводящих к достижению длительного устойчивого вирусологического ответа (УВО). В настоящее время пегилированные интерфероны (ПИФН) являются препаратами выбора в лечении ХГВ+D.

Цель исследования. Проведение 48-недельного курса ПВТ больных ХГВ+D препаратами ПИФН с проспективной оценкой результатов.

Материалы и методы. С 2006 г. полный курс ПВТ получили 12 больных ХГВ+D в возрасте от 27 до 37 лет, 10 мужчин и 2 женщины. В прошлом 5 пациентов употребляли внутривенно наркотики. У всех больных выявлялись: HBsAg, anti-HDV, RNA-HDV, 3 пациента были также позитивны по DNA-HBV. Показатели АлАТ колебались в пределах от 3 до 8 норм. По данным УЗИ и непрямой эластографии печени («FibroScan») 7 больных имели компенсированный цирроз печени (класс А по Чайлд-Пью), ещё 2 пациента были на стадии фиброза F3. У 4 пациентов оценить стадию фиброза не представлялось возможным, т.к. в 2006-2010 гг. непрямая эластография печени не проводилась. Больным назначался ПИФН- α 2a («Пегасис») в дозе 180 мкг – 6 чел. и ПИФН- α 2b («ПегИнtron») в дозе 1,5 мкг/кг – 6 чел., подкожно 1 раз в неделю, в течение 48 нед. Критериями эффективности терапии служили: активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови и результаты исследования на РНК-HDV на 3, 6, 9, 12 мес. ПВТ и через 6 мес. после окончания лечения. Все больные находились на дальнейшем проспективном наблюдении с мониторингом основных биохимических показателей и RNA-HDV не реже 2 раз в год. 8 пациентам в динамике проведена непрямая эластография печени с целью оценки уровня фиброза после окончания ПВТ.

Результаты и обсуждение. У большинства больных (9 чел.) был достигнут биохимический ответ на 3 мес. терапии, который сохранялся на протяжении всего курса ПВТ. Через 6 мес. после окончания лечения у 10 из 12 больных снова стала отмечаться трансаминаземия. При этом значения АлАТ и АсАТ не вернулись к исходным, а оставались на уровне от 1,5 до 4 норм, что сохраняется и по настоящее время. Два пациента после завершения терапии (1 и 1,5 года) продолжают демонстрировать нормальные уровни трансаминаз. Вирусологический ответ по RNA-HDV к 3 мес. лечения наблюдался у 6 больных. Ещё у 4 пациентов он был достигнут к 6 мес. ПВТ. Двое больных на протяжении всего курса лечения были позитивными по RNA-HDV. Через 6 мес. после окончания терапии УВО не удалось достичь ни у одного больного и при дальнейшем наблюдении у всех пациентов сохранялась HDV-виремия. Наиболее существенные результаты ПВТ больных ХГВ+D были получены при оценке непрямой эластографии печени в динамике. После окончания лечения у всех 8

больных, которым исходно проводилась данное исследование, отмечалось улучшение показателей степени фиброза. Так, у 3 пациентов имевших стадию F4, через 6 мес. после окончания ПВТ была зарегистрирована стадия F3, у 2 пациентов имевших исходно стадию F3 – стадия F2, и у 2 пациентов стадия фиброза осталась исходной – F4. При последующем наблюдении (1-8 лет) ни у одного больного не произошло прогрессирование цирроза печени с переходом в класс В или С по Чайлд-Пью.

В целом переносимость терапии ПИФН была удовлетворительной. В той или иной степени нежелательные явления отмечались у большинства пролеченных больных. Они носили преходящий характер и быстро исчезали по завершении курса ПВТ. У больных отмечалась высокая приверженность к лечению.

Таким образом, назначение ПВТ с использованием препаратов ПИФН больным ХГВ+D, несмотря на отсутствие достижения УВО, имеет значимый клинический результат, т.к. способствует улучшению биохимических показателей, подавлению вирусной репликации, а также антифибротическому эффекту. Это может позволить улучшить долгосрочный прогноз и в целом продолжительность жизни, а также выиграть время для проведения трансплантации печени.

© Кутуев О.И., Валишин Д.А., Хабелова Т.А., Муслимова Н.Е., 2016

УДК 614.253.5:616.98

ГОТОВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ К РАБОТЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СИТУАЦИИ

Лопатина Т.Н.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск, Россия

Эпидемическая ситуация в мире по инфекционным заболеваниям, в том числе по инфекциям, которые могут представлять собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения и иметь международное значение, является неблагополучной.

На 25 декабря 2015 г. на Гаити с момента возникновения эпидемии холеры (2010 г.) было зарегистрировано 734983 заболевших и 8761 умерший. Показатель летальности составил 1,2%. Напряженная ситуация по

холере сохраняется в Доминиканской Республике - с 2010 г. зарегистрирован 32171 заболевший, 484 умерших (EUK3R). По информации Панамериканского бюро ВОЗ в регионе Карибского бассейна в 2015 г. зарегистрировано более 22000 случаев холеры, из которых 185 закончились летальным исходом. С начала эпидемии 2010 г. холерой заболели более 745000 человек, из которых 9000 человек погибли. На протяжении нескольких лет сохраняется неблагоприятная ситуация по холере в Мексике, Зимбабве, Мозамбике, Малави, Нигерии, Демократической Республике Конго. На начало 2016 г. в Ираке зарегистрировано около 3000 лабораторно подтвержденных случаев холеры и 2 летальных исхода.

29 декабря 2015 г. ВОЗ объявила Гвинейскую Республику свободной от лихорадки Эбола и об окончании эпидемии в странах Западной Африки. После завершения 42-дневного периода с момента регистрации последнего случая лихорадки Эбола, Гвинея вступает в 90-дневный период активного эпидемиологического надзора, в течение которого будет проводиться тщательное наблюдение за всеми подозрительным случаями, чтобы гарантировать своевременное выявление источников инфекции до начала передачи. По официальной информации ВОЗ на 30.12.2015 г. от лихорадки Эбола пострадало 29312 человек, 10899 случая (41%) закончились летальным исходом. Реальное количество заболевших лихорадкой Эбола может в два–четыре раза превышать официальные цифры. Несмотря на то, что официально объявлено о практической ликвидации самой крупной в истории эпидемии этой болезни, длительная циркуляция вируса в биологических жидкостях человека после клинического выздоровления, сохраняет угрозу возникновения локальных вспышек в постэпидемический период.

Остается напряженной эпидемиологическая обстановка в мире по чуме, поскольку чума представляет значительную угрозу в связи с существованием природных очагов.

Эпидемиологическую ситуацию осложняет политическая обстановка. Резкий прирост миграции африкано-арабского населения в страны Европы приводит к резкому ухудшению санитарно-гигиенического состояния населенных пунктов и обеспечивает социальную напряженность. Большое число беженцев и мигрантов, создает огромную эпидемическую нагрузку на европейские страны и, в первую очередь, по карантинным инфекциям. В ближайшие месяцы поток мигрантов может быть направлен в сторону РФ и ситуация может ухудшиться в короткие сроки.

Внезапное повышение температуры, крайняя слабость, боли в мышцах, головная боль и боль в горле являются типичными признаками различных заболеваний, поэтому больные особо опасными инфекциями часто госпитализируются в различные стационары с различными диагнозами [3, 4, 6].

Первыми, кто столкнется с критической ситуацией, будут медицинские сестры. В процессе производственной деятельности средний медицинский персонал непосредственно подвергается воздействию лечебной среды и лечебно-диагностического процесса. Именно медицинские сестры подвержены большому риску инфицирования. Это обуславливает высокий риск профессионального госпитального инфицирования.

В целях обеспечения противоэпидемической готовности лечебно-профилактических организаций к проведению мероприятий в случае завоза или возникновения ООИ, в каждом подразделении разрабатывается план, который предусматривает следующие мероприятия:

- подготовка кадров, в том числе: теоретическая подготовка среднего медицинского персонала, практическое совместное обучение врачей, медицинских сестер и лаборантов, проведение семинарских занятий по вопросам диагностики и проведения первичных санитарно-противоэпидемических мероприятий);
- обеспечение постоянной готовности противочумной укладки;
- обеспечение связи (радио, мобильной) между различными подразделениями в случае возникновения необходимости проведения противоэпидемических мероприятий [8, 9].

Цель исследования: оценить готовность среднего медицинского персонала к работе с больными особо опасными инфекциями.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Оценить уровень теоретических знаний медицинского персонала о заболеваниях из группы ООИ;
2. Определить профессиональную компетенцию медицинского персонала в условиях критичной эпидемической ситуации;
3. Определить степень противоэпидемической готовности ЛПО к работе с больными ООИ;
4. Оценить степень риска внутрибольничного инфицирования медицинского персонала при работе с больными ООИ.

Методы исследования: описательный метод, анкетирование.

Исследование проводилось в ЛПО г. Красноярска (КГБУЗ «КМДКБ №1», КГБУЗ ККЦОМД, КББУЗ КМКБСМП, КГБУЗ «Красноярский краевой наркологический диспансер №1»).

Всего было проанкетировано 140 медицинских сестер. Анкета содержала вопросы о клинике заболеваний из группы ООИ, о комплектации противочумной укладки, порядке действий в случае выявления больного ООИ, проведении дезинфекционных мероприятий.

На основании проведенного исследования было установлено: во всех ЛПО имеется план работы и схема оповещения, которые хранятся у главной медсестры. Памятки по основным клиническим симптомам болезни находятся у заведующей поликлиники или у старшей медсестры отделения. По требованиям действующих нормативных документов такие памятки должны находиться в каждом кабинете на видном месте.

Противочумная укладка хранится в специальном шкафу в приемном отделении стационаров. Медицинские сестры ориентированы о месте хранения укладки, не всегда знают, где находится ключ от шкафов, поэтому не имеют к нему круглосуточного доступа в случае возникновения эпидемически неблагоприятной ситуации. Укомплектованные противочумные костюмы I типа в количестве не менее 3 комплектов (в стационарах – 4).

Стационары с коечной мощностью от 1000 коек (КГБУЗ «КМДКБ №1», КГБУЗ ККЦОМД) оснащены противочумными комплектами типа «Кварц-1М». Другие ЛПО оснащены противочумными регламентированными костюмами, изготовленными из тканого материала «Бязь», соответствуют ГОСТ Р 50444-92. В комплект также входит памятка «Порядок надевания и снятия противочумного костюма».

Ежегодно в ЛПО традиционно проводится семинарское занятие для медицинских сестер с отработкой навыков надевания и снятия противочумного костюма. В КГБУЗ ККЦОМД имеется видеофильм, демонстрирующий организацию работы в случае выявления больного ООИ. 1 раз в 2 года в стационарах проводится учебно-тренировочное занятие, организованный службой Роспотребнадзора по проведению первичных санитарно-противоэпидемических мероприятий на случай поступления больного ООИ.

Укладка для забора материала от больных содержит необходимое стерильное оснащение, упакованные в крафт-пакеты или бумажно-плёночные пакеты сроком годности до 5 лет, либо в биксы с фильтром со сроком годности 3 недели. На упаковке имеется дата стерилизации, сроки использования стерильных ИМН соблюдаются.

Укладка для проведения первичных противоэпидемических мероприятий (УК-1Б) укомплектована на основании МУ 3.1.1.2232-07 от 1.10.2007 г. «Профилактика холеры. Организационные мероприятия. Оценка противоэпидемической готовности медицинских учреждений к проведению мероприятий на случай возникновения очага холеры» [7].

Аптечка для оказания неотложной помощи укомплектована в соответствии с нормативными документами, сроки годности лекарственных препаратов соблюдаются.

Запас средств дезинфекции достаточный для проведения заключительной дезинфекции, в качестве дезинфекционного средства

применяется хлорамин. Емкости для приготовления рабочих растворов достаточного объема (10 л.).

Готовность госпитальной базы определяется способностью лечебно-профилактических организаций, определенных комплексным планом, к развертыванию стационаров различного профиля. Существенное значение имеет обеспеченность этих учреждений квалифицированными, теоретически и практически подготовленными кадрами, достаточным запасом необходимых медикаментов, диагностическим и другим лабораторным оборудованием, мягким и твердым инвентарем, средствами для дезинфекции. Готовность каждого учреждения госпитальной базы оценивается в баллах по 100-балльной шкале [8].

Таблица

Оценка состояния готовности ЛПО к проведению мероприятий на случай выявления больного (подозрительного) чумой, холерой, КВГЛ, другими болезнями и синдромами

№	Критерии	Баллы
1	Наличие и реальность оперативного плана, наличие схемы оповещения, функциональных обязанностей медработников, обеспеченность памятками по чуме, холере, КВГЛ, другими болезнями и синдромам	40
2	Число медицинских работников, прошедших теоретическую подготовку по болезням и синдромам с учетом % охвата	10
3	Число работников, участвовавших в практических тренировочных занятиях по болезням и синдромам с учетом % охвата	10
4	Знание медработниками клиники, диагностики карантинных инфекций	5
5	Наличие у медработников практических навыков в пользовании защитной одеждой, укладками для забора материала, дезинфекционными средствами	10
6	Количество и укомплектованность укладок противочумным костюмами I типа	10
7	Наличие дезинфекционных средств, емкостей для их приготовления	5
8	Наличие, количество и укомплектованность укладок для забора материала, средств личной профилактики и симптоматической терапии	10
	Итого	100

Сумма баллов, превышающая 75 из 100, указывает на удовлетворительную готовность ЛПО. Суммарная оценка исследуемых ЛПО была в этом диапазоне.

По результатам обработки анкеты установлено, что медицинские сестры имеют правильное представление об ООИ, знают симптомы заболеваний. Медицинские сестры ориентированы о порядке сигнализации на случай выявления больного ООИ, правилах транспортировки и изоляции больного и контактных лиц.

При работе в обычном режиме медицинские сестры носят спецодежду и применяют одноразовые перчатки при проведении инвазивных манипуляций. Это соответствует требованиям СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» [10], но не может обеспечить безопасность медицинских работников при контакте с возможным источником инфекции.

При анализе данных анкетирования установлено, что наиболее проблемными являются вопросы обеспечения инфекционной безопасности в ЛПО, круглосуточный доступ к Укладке для проведения первичных противоэпидемических мероприятий и доступность информации.

Выводы:

1. Теоретические знания медицинских сестер о заболеваниях из группы ООИ достаточные для организации работы при выявлении больных;
2. Профессиональная компетенция медицинских сестер позволяет проводить весь комплекс мероприятий в условиях критичной эпидемической ситуации;
3. Готовность ЛПО к проведению мероприятий на случай выявления больного ООИ удовлетворительная;
4. При работе в обычном режиме риск внутрибольничного инфицирования медицинского персонала при контакте с возможным источником особо опасной инфекции высокий.

В заключении необходимо отметить, что в ЛПО проводится большая работа по обеспечению мероприятий в случае возникновения особо опасных инфекций и контагиозных вирусных геморрагических лихорадок, но инфекционная безопасность не гарантирована, риск возникновения внутрибольничного заражения очень высок.

В данной ситуации целесообразно устраивать карантинные пункты и изоляторы для мигрантов, но это относится к категории административных решений государственного масштаба [11].

Список литературы

1. Акинфеева Л. А., Аксенова О. И., Василевич И. В. и др. Случай вирусной геморрагической лихорадки Эбола // Инфекц. бол. - 2005. - Т.3, №1. - С. 85-88.
2. Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В. и др. Эпидемиология, профилактика клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Боливийской) // Вопр. вирусол. - 2006. - №5 - С. 8-16.
3. Борисевич С.В., Сыромятникова С.И. Геморрагическая лихорадка Эбола // Инфекционные болезни – 2015 - №1. – С. 36-39.
4. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико [и др.]. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2012. - 1008 с.
5. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Деева Э.Г., Цветков В.В. Клинико-эпидемиологические особенности болезни, вызванной вирусом Эбола, на современном этапе: патогенетические основы терапии // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2015, - №1 - С. 32.
6. Малов В.А. Сестринское дело при инфекционных заболеваниях: учеб. для студентов среднего проф. образования / В.А. Малов. - 6-е изд., - М.: Академия, - 2010. - 304 с.
7. Методические Указания МУ 3.1.1.2232-07 от 1.10.2007 г. Профилактика холеры. Организационные мероприятия. Оценка противоэпидемической готовности медицинских учреждений к проведению мероприятий на случай возникновения очага холеры.
8. Методические Указания МУ 3.4.1030-01 Организация, обеспечение и оценка противоэпидемической готовности медицинских учреждений к проведению мероприятий в случае возникновения особо опасных инфекций, контагиозных вирусных геморрагических лихорадок, инфекционных болезней неясной этиологии, представляющих опасность для населения Российской Федерации и международного сообщения.
9. Методические Указания МУ 3.4.2552-09 Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения.
10. СанПиН 2.1.3.2630-10 Санитарно-эпидемические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность.
11. Санитарно-эпидемиологические правила. Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08; СП 3.4.2366-08 Изменения и дополнения №1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08».

12. Титенко А.М. Филовирусные геморрагические лихорадки: лихорадка Эбола // Журн. микробиол. - 2002. - №5. - С. 116-122.

13. Федеральный закон от 30.03.1999 г. №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

© Лопатина Т.Н., 2016

УДК 616.98-02

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Любезнова О.Н.

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия
Минздрава России, г. Киров, Россия

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – трансмиссивный природно-очаговый зооноз, отличающийся стадийным течением и характеризующийся поражением кожи, нервной, сердечно–сосудистой, опорно-двигательной системы, печени и др. До последнего времени единственными известными возбудителями клещевого боррелиоза были боррелии генокомплекса *burgdorferi sensu lato*. Однако с 2009 года в России активно изучается новый вид боррелий, - *B. miyamotoi* [5], который был впервые обнаружен в 1995 г. в Японии, в клещах *I. persulcatus*. Данный возбудитель относится к группе возбудителей возвратных лихорадок. В Кировской области данный возбудитель был впервые выделен в 2011 году [1]. Инфицированность клещей *B. miyamotoi* составила 3,1%. Это соотносится с результатами, полученными в других регионах России. В Ленинградской, Свердловской, Новосибирской, Иркутской областях, в Хабаровской крае и Республике Удмуртия генетический материал *B. miyamotoi* в иксодовых клещах встречается с частотой от 1,8% до 6,0% [3, 6].

В различные годы заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами в Кировской области составляла от 20 до 56 на 100 тыс. населения (максимальный подъём был зарегистрирован в 2009 году и составил 55,6 на 100 тыс. населения). К 2013 году произошло снижение показателей до 10,2 на 100 тыс. населения. Однако в 2015 году заболеваемость снова увеличилась до значительных цифр - 25,7 на 100 тыс.

населения. Таким образом, проблема иксодовых клещевых боррелиозов актуальна для Кировской области. Ранее была описана клиника «классического» боррелиоза, вызванного боррелиями генокомплекса *burgdorferi sensu lato*. Описание клинических особенностей боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, поможет в ранней диагностике данного заболевания и его своевременном лечении.

Цель нашего исследования - изучение клинических особенностей иксодовых клещевых боррелиозов в Кировской области.

Материалы и методы. Нами проанализированы архивные истории болезни 170 пациентов, проходивших лечение в Кировской клинической инфекционной больнице с диагнозом ИКБ в 2012-2014 гг. Средний возраст заболевших – $56,2 \pm 15,3$ лет. Мужчины составили 54%, женщины – 46%. Эритемные и безэритемные формы были отмечены в 65,9% и 34,1% соответственно. *B.burgdorferi sl* были обнаружены в 91,8% случаев, *B.miyamotoi* - в 8,2%. Диагноз был поставлен на основании жалоб, данных эпидемиологического анамнеза (факт присасывания клеща, посещение лесных массивов), объективного исследования и специфической лабораторной диагностики. Определение IgM и G к боррелии *B.burgdorferi sl* проводили с использованием коммерческих тест-систем Лайм-Бест (ЗАО Вектор-Бест), иммунный блот с выявлением антител IgM и G к антигену *girp* *B.miyamotoi* выполнялось на базе лаборатории природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Для статистической обработки результатов исследования использовалась программа Statistica 6.0. При нормальном распределении полученных величин достоверность отличий оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента и критерия Фишера. Минимальный уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Большинство пациентов (88,2%) с ИКБ в анамнезе отмечают факт присасывания клеща. 10,6% пациентов данный факт отрицают, но указывают, что находились в саду, парке или в лесу, а также снимали клеща с собаки. 2 пациента (1,2%) употребляли в пищу некипяченое козье молоко. Единичные присасывания клеща регистрировались в 82,4% случаев, множественные – в 17,6% случаев. Подобный эпидемиологический анамнез характерен не только для ИКБ. Кировская область также эндемична по другим «клещевым инфекциям» - клещевой энцефалит, эрлихиоз, анаплазмоз [2]. Поэтому при таком анамнезе нельзя сразу исключить или подтвердить какое-либо заболевание. Необходимы клинические особенности, которые помогут сориентироваться врачу.

У всех пациентов заболевание начиналось остро. Больные предъявляли жалобы на повышение температуры (87,1%), общую слабость (71,8%), недомогание (44,1%), головную боль (48,2%), озноб (21,8%),

головокружение (15,3%), ломоту в теле (5,3%). Субфебрильная температура наблюдалась у 51,2% пациентов, фебрильная - у 31,8%, гиперпиретическая - у 10,0%.

Эритемная форма характеризовалась появлением мигрирующей эритемы, которая достигала в диаметре от 3 до 43 см (в среднем $10,5 \pm 5,8$ см). Субъективно всех пациентов с эритемной формой беспокоили зуд и жжение в области экзантемы. У 7,1% были обнаружены незначительно болезненные увеличенные лимфоузлы. Длительность существования эритемы в среднем составила $3,6 \pm 1,6$ дня.

Нервная система вовлекалась в патологический процесс у 20% пациентов. Это проявлялось поражением центральной нервной системы в виде изолированного боррелиозного серозного менингита (11,1%) и периферической нервной системы: парестезии верхних и нижних конечностей (7,1%), тремор пальцев кистей (1,8%).

В 34,1 % случаев у пациентов была обнаружена патология со стороны дыхательной системы в виде фарингита, трахеобронхита и пневмонии. Основными проявлениями были кашель (9,0%), гиперемия ротоглотки (27%), сухие хрипы (1,1%), одышка (1,1%).

У семи пациентов отмечалось поражение опорно-двигательной системы в виде артралгий и артрита коленного, тазобедренного суставов, первого плюснефалангового сустава левой стопы. В случае артрита имел место отек, покраснение и повышение местной температуры.

В 11,2% случаев было отмечено поражение печени. У 8,8% пациентов была зарегистрирована гепатомегалия, без наличия каких-либо жалоб, У 3% были симптомы гепатита. Имело место желтушное окрашивание кожи и склер, а лабораторно присутствовал синдром цитолиза (увеличение АЛТ и АСТ в 8 раз).

У 7,6% пациентов был отмечен офтальмоборрелиоз, который проявлялся в виде конъюнктивита.

Поражение почек было отмечено у двоих пациентов (1,2%). Основными проявлениями были тянущие боли в поясничной области и кратковременная олигурия. В общем анализе мочи была зафиксирована незначительная протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия.

Мы сравнили частоту встречаемости различных симптомов при эритемной и безэритемной форме ИКБ. Было выявлено, что при отсутствии типичной экзантемы в месте присасывания клеща достоверно чаще, чем при эритемной форме, отмечается слабость ($93,5 \pm 2,3\%$ и $73,3 \pm 5,8\%$, $p < 0,01$), озноб ($38,7 \pm 4,6\%$ и $16,1 \pm 4,8\%$, $p < 0,01$), головная боль ($81,0 \pm 3,7\%$ и $37,0 \pm 6,3\%$, $p < 0,001$), мышечные боли ($51,2 \pm 4,7\%$ и $6,2 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$) и головокружение ($35,5 \pm 4,5\%$ и $8,6 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$). То есть интоксикационный синдром при этой форме более выражен. Это обусловлено более быстрой и значительной диссеминацией возбудителя в

организме. Также при безэритемной форме болезни значимо чаще, чем при эритемной, отмечались проявления катарального синдрома ($27,7\pm 4,2\%$ и $9,8\pm 3,9\%$). Также несколько чаще при безэритемной форме были зарегистрированы поражения печени ($3,6\pm 1,7\%$ и $2,7\pm 2,1\%$, $p>0,05$) и глаз ($3,6\pm 1,7\%$ и $1,8\pm 1,7\%$, $p>0,05$).

В 75,9% случаев (44 пациента) при безэритемных формах у пациентов были обнаружены антитела к *B.burgdorferi* s.l., в 24,1% (14 случаев) - к *B. miyamotoi*. Поражение почек в виде интерстициального нефрита было зарегистрировано только у двух пациентов с боррелиозом, вызванном *B. miyamotoi*. Пневмония также была зафиксирована только у пациента из этой группы. Данный факт является клинической особенностью этого заболевания и описан в литературе авторами из Ижевска [4, 5]. Поражение опорно-двигательного аппарата, нервной системы, глаз и печени были зарегистрированы у пациентов обеих групп. Однако у пациентов с боррелиозом, вызванном *B. miyamotoi*, статистически чаще отмечались поражения нервной системы ($42,9\pm 13,2\%$ и $11,3\pm 4,8\%$, $p<0,05$) и печени ($28,6\pm 12,1\%$ и $2,2\pm 2,2\%$, $p<0,05$).

Нами не было отмечено поражение сердца при боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*. Однако этот факт описывался другими авторами [5]. Необходимо дальнейшее изучение данного факта с применением лабораторных и инструментальных методов. Для иксодового боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, характерно вовлечение в патологический процесс многих органов и систем. В нашей группе дыхательная система была поражена в 57,1% случаев, нервная – в 42,9%, печень – в 28,6%, глаза – в 14,3%, почки – в 14,3%, опорно-двигательный аппарат – в 7,1%. Отсутствие патогномичного симптома для боррелиоза – мигрирующей эритемы, и доступной диагностики затрудняет врачам постановку правильного диагноза. В клинической работе необходимо проводить широкий диагностический поиск [4].

Рассмотрим подробнее группу пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом, вызванном *B. miyamotoi*. При поступлении в стационар, несмотря на наличие в анамнезе факта присасывания клеща, только у четырёх пациентов было подозрение на заболевание, возникшее после присасывания клеща (клещевой энцефалит или ИКБ). У пятерых больных предварительный диагноз был ОРЗ, 1 – лихорадка неясного генеза, 1 – реактивный гепатит, 1 – внебольничная типичная пневмония, 2 – инфекция мочевыводящих путей. Инкубационный период составлял от 2 до 27 дней, в среднем $11,4\pm 6,1$ дней. Только после проведенного углубленного лабораторного анализа у этих пациентов был установлен правильный заключительный диагноз.

Приведем клинический пример. Пациент, 54 года, поступил в Кировскую инфекционную клиническую больницу 12 июня 2013 года с

жалобами на повышение температуры тела до 38,2°C, утомляемость, слабость, озноб, желтушное окрашивание кожи и склер. 2 июня пациент отмечает факт присасывания клеща, которого удалил самостоятельно, профилактика клещевого энцефалита и ИКБ не проводилась. Весной и летом живет в саду, пьет некипяченую воду, контакт с инфекционными больными отрицает. При осмотре: состояние средней степени тяжести, в ротоглотке гиперемия дужек и задней стенки глотки, склеры и кожные покровы желтушные. В месте присасывания клеща изменений нет. Неврологический статус без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД-130/80 мм.рт.ст. Край печени на 1 см. выступает из-под края реберной дуги, слегка болезненный. Моча темная. Предварительный диагноз: вирусный гепатит А, иерсинеоз, лептоспироз, энтеровирусная инфекция. На фоне лечения (антибактериальная терапия цефтриаксон по 2 гр. в сутки, дезинтоксикационная терапия) наступила быстрая положительная динамика: температура тела нормализовалась на 2-ой день стационарного лечения, желтуха исчезла на 6-ой. Лабораторные данные: в общем анализе крови отмечена лейкопения ($3,5 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($118 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ – 15 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ - 192,4 Ед/л, АСТ - 185,4 Ед/л, билирубин общий - 70,8 мкмоль/л, билирубин прямой - 24 мкмоль/л, протромбин – 95%. Специфическая диагностика: в реакции агглютинации и лизиса лептоспир результат отрицательный, маркеры вирусных гепатитов А, В, С не выявлены, ИФА на иерсинеоз, псевдотуберкулез – IgM и G – отрицательно, при исследовании кала на энтеровирусы антиген не выявлен, в реакции ИФА на клещевой энцефалит и боррелиоз - IgM и G – не обнаружены. При исследовании крови методом иммунного блота обнаружены Ig M к антигену *gipq V.miyamotoi*. Окончательный диагноз – Иксодовый клещевой боррелиоз, вызванный *B. miyamotoi*, безэритемная форма с поражением печени по типу острого гепатита, средней степени тяжести.

Таким образом, иксодовые клещевые боррелиозы являются актуальными заболеваниями для Кировской области. Выявлены два возбудителя ИКБ - *B.burgdorferi* s1 и *B.miyamotoi* Клинические проявления заболеваний, вызванные этими возбудителями, имеют отличия. Отмечена полиорганность поражения при заболевании, вызванном *B.miyamotoi*. Необходимо дальнейшее изучение эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения данного заболевания, что очень важно для практического здравоохранения.

Список литературы

1. Любезнова О.Н., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Гриднева К.А. Зараженность иксодовых клещей возбудителями различных инфекций в Кировской области // Инфекционные болезни, - 2012. - Т.10 - С. 229.
2. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Эпидемиология клещевых инфекций на севере Волго-Вятского региона // Медицинский альманах – 2013. - №2(26). – С. 113-117.
3. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Трушина Ю.Н., Сидорова Е.А. и др. Обследование территории Республики Тыва на некоторые клещевые природно-очаговые заболевания // Инфекционные болезни - 2014. - Т.12. №4. – С. 48-55.
4. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Применение метода «дерева решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций // Терапевтический архив - 2013. - Т.85. №11. – С. 21-26.
5. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы // Инфекционные болезни - 2015. - Т.13. №2. - С. 61-67.
6. Фоменко Н.В., Ливанова Н.Н., Боргояков В.Ю. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *Ixodes persulcatus* на территории России // Паразитология - 2011 – Т.44. №3. - С. 201-211.

© Любезнова О.Н., 2016

УДК 616.993-314.14 (470.57)

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНИТАРНО-ПАЗИТОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

*Мавзютов А.Р., Кобяков А.И., Кайданек Т.В.,
Никаноров Ю.М., Фаттахова Р.Р.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

Протозойные инвазии до настоящего времени представляют собой серьёзную угрозу благополучию населения, нередко приобретают эпидемический характер, поскольку важным аспектом их распространения могут служить объекты внешней среды. В частности даже в США в 2011-2012 гг. официально было зарегистрировано 16868 и 15223 случаев

соответственно (98,8% подтверждены лабораторно). В 1,5% и 1,3% случаев указанных заболеваний носили характер вспышек, заболеваемость составила 6,4 и 5,8 на 100000 населения соответственно. Преимущественно поражались дети в возрасте 1-4 и 5-9 лет и взрослые - 45-49 лет [1, 31].

Профилактический контроль за состоянием объектов внешней среды в настоящее время осуществляется в соответствии с СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации», утвержденными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 августа 2014 г. №50. Нами была проанализирована многолетняя динамика случаев выявления *Giardia lamblia* во внешней среде за период 2011-2015 гг в Республике Башкортостан (по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РБ»). Исследованы пробы воды централизованной, нецентрализованной, поверхностных водных объектов, плавательных бассейнов, а также сточных вод, песка, почвы, продовольствия и смывы.

Несмотря на увеличение общего количества исследований с 17279 проб в 2011 году до 27209 в 2015 году, доля положительных находок *G.lamblia* в исследованных образцах не превышала 0,03-0,11%, отмечена тенденция к снижению выявляемости.

Анализ аналогичных зарубежных данных свидетельствует, что доля санитарно-неблагополучных проб воды водоемов для различных микроорганизмов (бактерии, вирусы, простейшие) может составлять от 7 до 22% [41]. Одной из причин существенного расхождения указанного с официальными данными может служить использование «..с целью диагностики паразитарных заболеваний ... в 90% малоэффективных методов ... (метод Като и Миура, Калантарян, Фюллеборна, нативный мазок, Красильникова) ... которые не отвечают реальной ситуации» [1, 2].

В связи с этим существенно возросла необходимость внедрения новых, более информативных методов диагностики заболеваний человека, в частности ПЦР [9, 36]. Однако указанное - непростая задача. Это связано с особенностями биологии кишечных форм простейших и спецификой их лабораторной детекции. Имеются сложности экстракции нуклеиновых кислот из фекалий, т.к. все используемые в паразитологии способы консервации фекалий снижают чувствительность и специфичность ПЦР [16]. В итоге оптимальным признано охлаждение образцов и хранение их при -20°C [26, 29]. Хорошие результаты на этапе экстракции ДНК из фекалий при кишечных формах протозойных инвазий были получены при использовании протеиназы К и нагревания [32]. Эффективным и по скорости и по чувствительности признан один из коммерческих наборов (QIAGEN) [13, 14, 17, 19, 21, 30, 37, 38].

Наиболее перспективны молекулярно-генетические методы для санитарно-паразитологического исследования проб окружающей среды,

имеющих низкую обсемененность [4, 18]. Пробоподготовка в данном случае предполагает обогащение исследуемого материала. Для воды показана эффективность обогащения материала седиментацией и использование иммуномагнитных частиц [10, 24], минимальный порог чувствительности ПЦР при этом для *Cryptosporidium spp* и *Giardia spp* может составлять 10 цист [35]. Однако чувствительность ПЦР существенно снижает наличие в материале ингибиторов ПЦР [3]. При исследовании объектов внешней среды задача усложняется присутствием непостоянных варьирующих по химическому составу ингибиторов. Однако их влияние может быть нивелировано методами предварительного обогащения и применением инактиваторов ингибиторов ПЦР, например, нативной сыворотки быка [7, 23, 33].

Принципиальной особенностью требований к ПЦР в санитарной паразитологии является необходимость количественных данных, для получения которых необходимы соответствующие ДНК-мишени [40]. Показана возможность детекции *G.lamblia* методами гибридизации при использовании в качестве мишени родоспецифичного гена рРНК малой субъединицы рибосом [5]. Для видоспецифической дифференцировки лямблий эффективно использовался ген бета-гиардина [27], однако эта мишень не обеспечивала подсчет цист лямблий в образцах воды. Получение количественных данных об обсемененности образцов воды стало возможным после внедрения в практику ПЦР в реальном времени [20].

Определенные трудности внедрения ПЦР связаны с необходимостью дифференцировки жизнеспособных вариантов простейших [15], представляющих инфекционную опасность. Указанное удалось преодолеть использованием в качестве мишени термоиндуцируемых генов - hsp70 [6] и бета-гиардина [28] *G.lamblia*. Имеется опыт выявления жизнеспособных простейших по транскрипционной активности гена бета-гиардина и наличию мРНК, однако, неудачный ввиду низкой специфичности [12]. Определенные надежды связывают с разработкой модификации ПЦР с обратной транскрипцией в формате real-time [10]. В санитарной паразитологии точкой приложения ПЦР является генотипирование [34]. Для этого показана возможность генотипирования *Giardia lamblia* по рРНК [22, 39, 42], гену tim [11], гену гиардина [27] и гену бета-тубулина [25].

Таким образом, в настоящее время для разработки новой методологии санитарно-паразитологических исследований объектов окружающей среды на *Giardia lamblia* имеются необходимые предпосылки. Дополнение существующей лабораторно-инструментальной базы новыми амплификационными методами позволит повысить эффективность лабораторной составляющей диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за лямблиозом.

Список литературы

1. Гузеева Т.М. Ситуация по паразитарным заболеваниям в Российской Федерации // Молекулярная диагностика - 2014; 1: - С. 543-544.
2. Кайданек Т.В., Мухаметзянов А.М., Асылгареева Г.М., Кобяков А.И., Мавзютов А.Р. Анализ заболеваемости наиболее распространенными паразитами в Республике Башкортостан // Медицинский вестник Башкортостана - 2015; - 10(1): - С. 10-14.
3. Мавзютов А.Р., Бондаренко В.М., Латкин А.Т. Ингибиторы полимеразной цепной реакции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии - 2003; - 3: - С. 93-98.
4. Abara W., Wilson S.M., Burwell K. Environmental Justice and Infectious Disease: Gaps, Issues, and Research Needs // Environmental Justice. - 2012; - 5(1): - P. 8-20.
5. Abbaszadegan M., Gerba C.P., Rose J.B. Detection of Giardia cysts with a cDNA probe and application to water samples // Applied Environmental Microbiology - 1991; - 57: - P. 927-931.
6. Abbaszadegan M., Huber M.S., Gerba C.P., Pepper I.L. Detection of viable Giardia cysts by amplification of heat shock induced mRNA // Applied Environmental Microbiology - 1997; - 63: - P. 324-328.
7. Adamska M., Leońska-Duniec A., Maciejewska A., Sawczuk M., Skotarczak B. Recovery of DNA of Giardia intestinalis cysts from surface water concentrates measured with PCR and real-time PCR // Parasite - 2011; - 18: - P. 341-343.
8. Agency USEP., editor. Method 1623: Cryptosporidium and Giardia in Water by Filtration/IMS/FA. <http://www.epa.gov/microbes/1623de05.pdf> 2005.
9. Ajjampur S.S., Rajendran P., Ramani S., Banerjee I., Monica B., Sankaran P. Closing the diarrhoea diagnostic gap in Indian children by the application of molecular techniques // J. Med. Microbiol. - 2008; - 57: - P. 1364–1368.
10. Baque R.H., Gilliam A.O., Robles L.D., Jakubowski W., Slifko T.R. A real-time RT-PCR method to detect viable Giardia lamblia cysts in environmental waters // Water research. - 2011; - 45 (10): - P. 3175-3184.
11. Baruch A.C., Isaac-Renton J., Adam R.D. The molecular epidemiology of Giardia lamblia: a sequence-based approach // J. Infect. Dis., - 1996; - 174: - P. 233-236.
12. Bertrand I., Maux M., Helmi K., Hoffman L., Schwartzbrod J., Cauchie H.M., Quantification of Giardia transcripts during in vitro excystation: interest for estimation of cyst viability // Water Research. - 2009; - 43: - P. 2728-2738.
13. Evangelopoulos A., Spanakos G., Patsoula E., Vakalis N., Legakis N. A nested, multiplex, PCR assay for the simultaneous detection and

differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in faeces // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* - 2000; - 94(3): - P. 233–240.

14. Evangelopoulos A., Legakis N., Vakalis N. Microscopy, PCR and ELISA applied to the epidemiology of amoebiasis in Greece // *Parasitol. Int.* - 2001. - 50: - P. 185–189.

15. Fontaine M., Guillot E. Study of 18S rRNA and rDNA stability by real-time RT-PCR in heat-inactivated *Cryptosporidium parvum* oocysts // *FEMS Microbiol. Lett.* - 2003; - 226: - P. 237–243.

16. Fotedar R., Stark D., Beebe N., Marriott D., Ellis J., Harkness J. Laboratory Diagnostic Techniques for *Entamoeba* Species // *Clinical Microbiology Reviews.* - 2007; - 20(3): - P. 511–532.

17. Freitas M.A., Vianna E.N., Martins A.S., Silva E.F., Pesquero J.L., Gomes M.A. A single step duplex PCR to distinguish *Entamoeba histolytica* from *Entamoeba dispar* // *Parasitology* - 2004; - 128: - P. 625–628.

18. Gomez-Couso H., Freire-Santos F., Amar C.F.L., Grant K.A., Williamson K., Ares-Mazas M.E. et al. Detection of *Cryptosporidium* and *Giardia* in molluscan shellfish by multiplexed nested-PCR // *Int. J. Food Microbiol.* - 2004. - 91: - P. 279–288.

19. Gonin P., Trudel L. Detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* isolates in clinical samples by PCR and enzyme-linked immunosorbent assay // *J. Clin. Microbiol.* - 2003; - 41: - P. 237–241.

20. Guy R.A., Payment P., Krull U.J., Horgen P.A. Real-time PCR for quantification of *Giardia* and *Cryptosporidium* in environmental water samples and sewage // *Applied Environmental Microbiology.* - 2003; - 69: - P. 5178–5185.

21. Heckendorn F., NGoran E.K., Felgar I., Vounatsou P., Yapi A., Oettli A. et al. Species-specific field-testing of *Entamoeba* spp. in an area of high endemicity // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2002; - 96: - P. 521–528.

22. Hopkins R.M., Meloni B.P., Groth D.M., Wetherall J.D., Reynoldson J.A., Thompson R.C. Ribosomal RNA sequencing reveals differences between the genotypes of *Giardia* isolates recovered from humans and animals in Germany // *J Parasitol.* - 1997; - 83: - P. 44–51.

23. Jiang J., Alderisio K.A., Singh A., Xiao L. Development of procedures for direct extraction of *Cryptosporidium* DNA from water concentrates and for relief of PCR inhibitors // *Applied and Environmental Microbiology.* - 2005; - 71 (3): - P. 1135–1141.

24. Johnson D.W., Pieniazek N.J., Griffin D.W., Misener L., Rose J.B. Development of a PCR protocol for sensitive detection of *Cryptosporidium* oocysts in water samples // *Appl Environ Microbiol.* - 1995; - 61: - P. 3849–3855.

25. Kim J., Shin M.H., Song K.J., Park S.J. Evaluation of α -Tubulin as an Antigenic and Molecular Probe to Detect *Giardia lamblia*. Korean // *J Parasitol.* - 2009; - 47(3): - P. 287–291.

26. Lebbad M., Svard S.G. PCR differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from patients with amoeba infection initially diagnosed by microscopy // *Scand. J. Infect. Dis.* - 2005; - 37: - P. 680–685.
27. Mahbubani M.H., Bej A.K., Perlin M., Schafer III F.W., Jakubowski W., Atlas R.M. Differentiation of *Giardia duodenalis* from other *Giardia* spp. by using polymerase chain reaction and gene probes // *J Clin Microbiol.* - 1992; - 30: - P. 74-78.
28. Mahbubani M.H., Bej A.K., Perlin M., Schaefer F.W., Jakubowski W., Atlas R.M. Detection of *Giardia* cysts by using the polymerase chain reaction and distinguishing live from dead cysts // *Applied Environmental Microbiology* - 1991; - 57: - P. 3456-3461.
29. Nunez Y.O., Fernandez M.A., Torres-Nunez D., Silva J.A., Montano I., Maestre J.L. et al. Multiplex polymerase chain reaction amplification and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* DNA from stool samples // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2001; - 64: - P. 293–297.
30. Paglia M.G., Visca P. An improved PCR-based method for detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in formalin-fixed stools // *Acta Trop.* - 2004; - 92: - P. 273–277.
31. Painter J.E., Gargano J.W., Collier S.A., Yoder J.S. Giardiasis surveillance - United States, - 2011-2012 // *MMWR.* - 2015; - 64(3): - P. 15-25.
32. Roy S., Kabir M., Mondal D., Ali I.K., Petri W.A.Jr., Haque R. Real-time-PCR assay for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection // *Clin. Microbiol.* - 2005; - 43: - P. 2168–2172.
33. Schriewer A., Wehlmann A., Wuertz S. Improving qPCR efficiency in environmental samples by selective removal of humic acids with DAX-8 // *Journal of Microbiological Methods* - 2011; - 85: - P. 16-21.
34. Singh B. Molecular methods for diagnosis and epidemiological studies of parasitic infections // *International Journal for Parasitology* - 1997; - 27: - P. 1135-1145.
35. Stroup S., Tongjai S., Swai N., Maro A., Kibiki G., Hout E.R. Dual probe DNA capture for sensitive real-time PCR detection of *Cryptosporidium* and *Giardia* // *Mol Cell Probes.* - 2012; - 26(2): - P. 104–106.
36. Hove R., Schuurman T., Kooistra M., Moller L., van Lieshout L., Verweij J.J. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR // *Clin Microbiol Infect.* - 2007; - 13: - P. 1001–1007.
37. Verweij J.J., Blotkamp J. Brienens E.A., Aguirre A., Polderman A.M. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* cysts using polymerase chain reaction on DNA isolated from faeces with spin columns // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2000; - 19: - P. 358–361.
38. Verweij J.J., van Lieshout L., Blotkamp C., Brienens E.A., van Duivenvoorden S., van Esbroeck M. et al. Differentiation of *Entamoeba*

histolytica and Entamoeba dispar using PCR-SHELA and comparison of antibody response // Arch. Med. Res. - 2000; - 31: - P. 44–46.

39. Weiss J.B., van Keulen H., Nash T.E. Classification of subgroups of Giardia lamblia based upon ribosomal RNA gene sequence using polymerase chain reaction // Mol Biochem Parasitol. - 1992; - 54: - P. 73-86.

40. Wiedenmann A., Kruger P., Botzenhart K. PCR detection of Cryptosporidium parvum in environmental samples-a review of published protocols and current developments // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. - 1998; - 21: - P. 150–166.

41. Wilkes G., Brassard J., Edge T.A., Gannon V., Jokinen C.C., Jones T.H. et al. Bacteria, viruses, and parasites in an intermittent stream protected from and exposed to pasturing cattle: prevalence, densities, and quantitative microbial risk assessment // Water Res. - 2013; - 47(16): - P. 6244-6257.

42. Yong T.S., Park S.J., Hwang U.W., Yang H.W., Lee K., Min D.Y. et al. Ribosomal DNA sequencing for genotyping of Giardia lamblia recovered from humans in China and Korea // J. Parasitol. - 2000; - 86: - P. 887-891.

© Мавзютов А.Р., Кобяков А.И., Кайданек Т.В., Никаноров Ю.М.,
Фаттахова Р.Р., 2016

УДК 616.9-036.65

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ ПО МАТЕРИАЛАМ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ

*Мамон А.П., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Ширяев А.П., Мамон М.А.,
Мингалимов Ф.А., Бердыев А.С.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

Проблема борьбы с инфекционными заболеваниями затрагивает ряд не только медицинских вопросов, но и социальных [3, 4, 5]. Из истории известны опустошительные эпидемии чумы, натуральной оспы, холеры, тифов. В современных условиях появляются новые болезни, да и традиционные могут иметь тяжелое течение и осложнения, требующие оказания неотложной помощи, которая чаще оказывается в условиях реанимации. Владение принципами диагностики и лечения не только самих инфекционных болезней, но и возможных осложнений, являются

необходимостью для любого врача на всех этапах оказания медицинской помощи. Неотложная помощь инфекционным больным представляет собой комплекс экстренных мероприятий, направленных на предупреждение или устранение угрожающих жизни расстройств функции органов и систем [1, 2]. При некоторых инфекционных болезнях опасны нарушения функции жизненно важных органов и систем могут развиваться внезапно и протекать стремительно, приводя к необратимым изменениям в тканях и органах. Соблюдение общих принципов неотложной помощи – своевременности, быстроты выполнения полного объема мероприятий – должно сочетаться с немедленной изоляцией и госпитализацией в реанимационное отделение. К тяжелым состояниям при инфекционной патологии относятся: инфекционно-токсический шок, гиповолемический шок, острая дыхательная, сердечная, почечная, печеночная и надпочечниковая недостаточность. Клиника инфекционно-токсического шока характеризуется стадийностью: шок I степени (компенсированный) – отмечается выраженный токсикоз с умеренными изменениями кровообращения, бледность кожи, цианоз губ, артериальное давление в пределах нормы, нередко повышено, диурез снижен. При менингококцемии - на коже мелкая быстро нарастающая геморрагическая сыпь. Отмечается двигательное беспокойство. Шок II степени (субкомпенсированный) – возбуждение сменяется заторможенностью, нарастает цианоз, артериальное давление снижено до 85/60-60/20 мм рт. ст., тахикардия, олигоанурия, температура снижается. Сыпь на теле крупная с некрозами. Декомпенсированный ацидоз, гипоксемия, гипокалиемия. Шок III степени (декомпенсированный) проявляется тотальным цианозом, с мраморностью, гипотермией, анурией, анестезией. Пульс нитевидный или не определяется. Артериальное давление 50/0 мм рт. ст. Сознание нарушено. Выраженный декомпенсированный метаболический ацидоз, глубокая гипоксемия, необратимые изменения в органах. Неотложные мероприятия при инфекционно-токсическом шоке направлены на коррекцию гемодинамических и метаболических расстройств, и являются патогенетическими с обязательным включением интенсивной антибактериальной, дезинтоксикационно-корректирующей, гормональной и витаминотерапией.

Гиповолемический шок развивается при многих острых кишечных заболеваниях (холера, пищевые токсикоинфекции, сальмонеллез и др.). Характеризуется абсолютной первичной гиповолемией за счет потери жидкости и электролитов с поносом и рвотой. В результате этого уменьшается объем циркулирующей крови, нарастает эксикоз, затрудняется движение крови, наступают значительные нарушения гемодинамики, расстройство и нарушение микроциркуляции, что ведет к гипоксии и метаболическим сдвигам. Клинически проявляется профузной диареей,

частой рвотой, выраженными признаками обезвоживания, появлением судорог в икроножных и других мышцах, икоты, гипотермии. Отмечаются одышка, тахикардия, гипотония, анурия. Сознание сохранено. Признаки сгущения крови, определяемые лабораторно: лейкоцитоз, повышение гематокрита, эритроцитов, увеличение удельного веса плазмы, гипокалиемия, гипонатриемия. Терапия заключается в возможно быстром повышении объема циркулирующей крови и носит заместительный характер. Применяются кристаллоидные солевые растворы, которые позволяют возместить водно-электролитные потери и скорректировать кислотно-щелочное состояние. Полиионные солевые растворы должны вводиться подогретыми до 38-40°C. В начале проводится компенсация потерь (регидратация), а затем коррекция.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) в инфекционной патологии встречается часто и является признаком тяжелого течения заболевания. Основные причины нарушения гемостаза: вазопатия, коагулопатия и реологические нарушения в системе микроциркуляции при различных заболеваниях и формах тяжести. Угроза развития ДВС-синдрома имеется при всех генерализованных инфекциях, протекающих с бактериемией и токсинемией. Выраженность ДВС-синдрома и его проявления разнообразны: от петехиальной сипи на коже и энантем на слизистой до обширных кровоизлияний и кровотечений. Различают две фазы: гиперкоагуляцию и гипокоагуляцию.

Нами проведен анализ работы отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ РБ ИКБ №4 за 2015 год. Известно, что неотложные, критические состояния развиваются примерно у 4% инфекционных больных и требуют проведения интенсивной терапии, направленной на восстановление нарушенных функций.

Всего находилось на стационарном лечении в ОРИТ 308 больных, из них детей 92, в том числе в возрасте до 1 мес. – 1, до 1 года – 32. Большинство больных взрослых 219 поступали, минуя приемное отделение по тяжести состояния. Основная масса тяжелых больных госпитализирована с диагнозом геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (107), кишечная инфекция (53), острая вирусная инфекция и грипп (11), рожа (5), менингококковая инфекция (взрослых – 1, детей - 5), вирусный гепатит (2), цирроз печени смешанной этиологии (14), В20 (4), менингит, менингоэнцефалит (взрослых – 5, детей - 6).

Кишечные инфекции у детей и взрослых осложнялись гиповолемическим шоком в силу позднего обращения за медицинской помощью и лечением на дому самостоятельно. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом у больных развивался инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, ДВС-синдром.

Циррозы смешанной этиологии (HCV, HBV)+B20 протекали с полиорганной недостаточностью. Умерло всего 13 (4,2%) больных, из них взрослых – 9 (4,2%), детей – 4 (4,3%). Больным проводилась интенсивная этиотропная, корригирующая, гормональная, витамины и дезинтоксикационная терапия, направленная на нормализацию обменных нарушений и поддержание функций органов и систем.

Несмотря на проводимую в условиях ОРИТ интенсивную, корригирующую, гормональную терапию, имеют место и летальные исходы. В связи с этим необходимо доводить до сведения врачей первичного звена о необходимости рекомендации соблюдения здорового образа жизни, раннему обращению пациентов, приверженности проводимому лечению хронических заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции.

Список литературы

1. Зубик Т.М., Жданов К.В., Ковеленов А.Ю., Левшанков А.И. Интенсивная терапия инфекционных больных - СПб., - 2010.
2. Национальное руководство по инфекционным болезням / под руководством Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров - М.: ГЭОТАР-медиа, - 2009.
3. Хасанова Г.М., Шафеева Л.С. Организация социально-медицинской помощи ВИЧ-инфицированным: сб. научн. труд. «Актуальные проблемы социогуманитарного знания» - Уфа, - 2014. - С. 61-69.
4. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №4. – С. 45-47.
5. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан // Международный академический вестник – 2015. – №1(7). – С. 148-150.

© Мамон А.П., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т.,
Ширяев А.П., Мамон М.А., Мингалимов Ф.А., Бердыев А.С., 2016

ОТНОШЕНИЕ К ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ: ПРИКЛАДНОЙ АСПЕКТ

Медведева Л.М., Татаренко Ю.С.

ФГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, Россия

Эпоха Возрождения, давшая начало многим медицинским специальностям и заложившая основы научной медицины сыграла определяющую роль для инфектологии. В XVI веке Дж. Фракастро впервые вводит термин «инфекция» и описывает пути распространения болезней такого рода.

В настоящее время инфектология – медицинская наука, имеющая важное значение как для отдельного человека, так и для общества в целом. Инфектология изучает развитие инфекционного процесса, разрабатывает методы его диагностики, лечения и профилактики, специалист, представляющий эту сферу медицины – врач-инфекционист, к одной из важных его функций относится вакцинация и ревакцинация. Инфекционные болезни (грипп, корь, ветряная оспа, герпес, холера, бешенство, гепатит, скарлатина, тиф, энцефалит и многое др.) продолжают свое существование в современном мире. Распространение некоторых из них время от времени принимает масштабы эпидемий, что особенно актуально в ситуации глобализации.

Многие из перечисленных болезней известны с глубокой древности, история борьбы с ними запечатлена в различных источниках. Этот опыт имеет важное значение для современной медицины, демонстрируя модели поведения человека перед лицом недуга. Так, например, одним из грозных заболеваний была чума [2]. История борьбы с этой болезнью показывает панику населения, упование на бога в возможности излечения, часто враждебное отношение к врачам и т.д. Причем, эти реакции являются универсальными для различных стран и исторических периодов. Истории инфекционных болезней имеют и позитивный опыт борьбы с ними: политика государства, установление карантинных мер, мобилизация доступных медицинских ресурсов и т.д.

Настороженное отношение непрофессионалов может проявляться к методам лечения, особенно новым. Борьба с оспой во всех странах стоила невероятных усилий [3]. Среди населения были распространены страхи перед прививками в связи с тем, что для них использовался материал коровьего происхождения. Считали, что у привитого человека могут

появиться признаки этого животного – рога, копыта, хвост и т.п. Более того, предполагали, что профилактика оспы вообще не нужна, поскольку бог посылает болезнь людям и не стоит противиться его деяниям. Особое значение приписывали ланцету вакцинатора, думая, что он оставляет дьявольскую метку, приводящую к порче человеческой природы. Правители европейских стран активно поддерживали метод вакцинации, иногда принудительно, открывали специальные оспопрививальные дома, проводили публичные акции прививания и широко их освещали. Хрестоматийным примером является поступок российской императрицы Екатерины II, сделавшей прививку себе и сыну Павлу. В борьбе с оспой для просвещения неграмотного населения начали использовать иллюстративные материалы, в России лубочные картины. Все эти усилия, как известно, увенчались успехом.

Инфекционные болезни во многом зависят от поведения человека, его медицинской культуры, представлений о гигиене и санитарии. Это тот случай, когда человек способен защитить себя средствами собственного поведения. В данной ситуации только медицинских знаний, базирующихся на биологическом подходе недостаточно, важно учитывать социокультурный аспект инфекционных болезней, психологию человека.

Меняются эпохи, меняются болезни, но здоровье остается главной ценностью. Представления о болезнях и отношение к здоровью модифицируются, но в общих чертах сохраняются тенденции предыдущих эпох. По-прежнему часть населения уповает на бога, обращаясь в церковь, традиционное место скопления людей и распространения инфекции. Часто можно встретить настороженное отношение к прививкам или отказ от них, как и недоверие к новым средствам лечения, несмотря на серьезные клинические исследования и клинические испытания и т.п. Однако, важно учитывать непрофессиональные представления о болезнях, особенно сформировавшиеся под воздействием медицинского дискурса. Например, микробную теорию, которая сосредотачивается на борьбе с грязью и соблюдением чистоты. Ее модель понятна для обычного человека, что можно активнее использовать в оздоровительных кампаниях, рекламе лекарственных препаратов и т.п., то есть популяризировать способы защиты от инфекционных болезней, учитывая рациональные непрофессиональные представления населения об этих феноменах. Таким образом, информационный потенциал истории медицины [1] может помочь сделать более результативной работу врачей-инфекционистов по профилактике инфекционных заболеваний, организовать просветительскую работу, способствующую формированию позитивной медицинской культуры населения.

Список литературы

1. Медведева Л.М. Образовательный потенциал истории медицины: оптимизация междисциплинарных связей // Интеграция образования - 2013 - №2(71) – С. 22-28.

2. Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. Очерки истории чумы: В 2-х кн. – М.: Вузовская книга, - 2006.

3. Short history of medicine. The textbook / I.A. Petrova, J.S. Martinson, L.M. Medvedeva, G.P. Kibasova, T.K. Fomina. // Second edition, revised. – Volgograd: VolSMU, - 2010. – 172 p.

© Медведева Л.М., Татаренко Ю.С., 2016

УДК 616.981.212

РОЛЬ МАКРОФАГАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО БЕЛКА В НАРУШЕНИИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Московская Т.В.

МБУЗ Городская больница им. Н.А. Семашко, ГБОУ ВПО РостГМУ
МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

В настоящее время рожа продолжает оставаться актуальной и значимой проблемой современной инфектологии, занимая четвертое место в структуре инфекционной патологии [1]. Характерной ее чертой является высокая частота заболеваемости без тенденции к снижению, наиболее часто встречается у женщин, преобладает у лиц трудоспособного возраста и характеризуется высокой склонностью к рецидиву, частота возникновения которых колеблется в пределах 16-50% [5]. Рядом авторов высокий риск развития рецидивов заболевания связывается с недостаточным неспецифическим ответом организма на внедрение гемолитического стрептококка [3]. Вместе с тем, возможные механизмы подобных нарушений остаются до конца не выясненными. Целью данного исследования явилось определение активности неспецифического иммунитета, а именно фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови а также уровня макрофагального воспалительного белка МIP-1а. Помимо этого, учитывалась длительность общих (лихорадка) и местных (гиперемия, отек, буллы, геморрагический компонент) проявлений

воспалительного процесса при роже и их связь с исследуемыми параметрами неспецифической резистентности.

Материалы и методы. В исследование вошли 90 больных первичной и рецидивирующей рожей обоего пола в возрасте от 44 до 70 лет с локализацией процесса на нижних конечностях, госпитализированные в профильное отделение МБУЗ Городская больница №1 им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону в течении 2014-2015 гг. Были сформированы 2 группы больных. В 1-ю вошли 46 больных с эритематозными (в т.ч. эритематозно-буллезными) формами заболевания (ЭФ), во 2-ю – 44 пациента с геморрагическими (в т.ч. буллезно-геморрагическими) формами (ГФ) рожи. В последней группе заболевание чаще протекало в тяжелой форме с выраженным интоксикационным синдромом и длительными местными проявлениями воспалительного процесса. В крови больных двукратно (в 1е сутки и на 10-12 день лечения) методом твердофазного иммуноферментного анализа определялся уровень МIP-1а; однократно на 3-4 день лечения методом проточной цитометрии определялась фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов. В качестве контрольной группы выступили 26 условно здоровых лиц из числа медицинского персонала.

В ходе исследования были получены следующие результаты. Отек в 1-й группе отмечался в течение $9,5 \pm 0,72$ дней, в то время как во 2-й – $12,5 \pm 0,58$ дней. Гиперемия в группах сохранялась соответственно $10,1 \pm 0,32$ дней и $13,5 \pm 0,58$ дней. Различия длительности булл в обеих группах оказались наиболее выраженными и составили для 1-й $11,5 \pm 0,68$ дней, а для 2-й $16,2 \pm 0,80$ суток. Геморрагические проявления отмечались в течение $9,6 \pm 0,47$ суток. Лихорадочная реакция при эритематозных формах рожи длилась порядка $4,2 \pm 0,33$ дней, а при геморрагических $7,1 \pm 0,70$ дней.

В контрольной группе активность нейтрофилов определялась на уровне $87,8 \pm 1,54\%$ от максимальной. У больных с эритематозной формой рожи и относительно благоприятным течением заболевания этот показатель находился на уровне $83,5 \pm 1,82\%$, при более тяжелом течении заболевания в буллезной и геморрагической формах активность нейтрофилов достоверно возрастала до $92,5 \pm 0,62\%$ ($p=0,001$), оставаясь в пределах референтных значений нормы. Активность моноцитов у здоровых людей определялась в пределах $79,6 \pm 1,34\%$. При эритематозной роже она оказалась равной $80,0 \pm 2,23\%$, и достоверно не отличалась от таковой у здоровых лиц, но в случае присоединения геморрагического компонента активность моноцитов возрастала до $89,5 \pm 0,56\%$. При этом, если активность нейтрофилов достоверно увеличивалась в обеих группах, оставаясь тем не менее, в пределах нормальных значений относительно здоровых лиц, увеличение активности моноцитов при ГФ оказалось статистически значимым как по отношению к больным с эритематозной рожей, так и по отношению к здоровым лицам.

Для определения возможных патогенетических нарушений фагоцитоза у больных рожей нами было изучено содержание макрофагального воспалительного белка МІР-1а у больных. Изменение МІР-1а характеризовалось следующим. У больных с ЭФ и БФ рожи в острый период болезни уровень данного белка достоверно не отличался и составил соответственно $9,1 \pm 1,26$ пг/мл и $10,8 \pm 1,37$ пг/мл ($p=0,456$), что было ниже показателя у здоровых лиц ($13,6 \pm 1,72$), $p_{ЭФ}=0,0015$, $p_{БФ}=0,002$. При ГФ уровень МІР-1а оказался значительно выше как уровня у здоровых лиц ($p=0,006$), так и у больных первых двух групп ($p_1=p_2=0,0001$) и составил $290,7 \pm 6,21$ пг/мл.

В динамике заболевания при ЭФ и БФ рожи МІР-1а несколько увеличивался до $11,7 \pm 3,56$ пг/мл и $13,5 \pm 5,58$ пг/мл, без существенных различий в этих группах ($p=0,12$) и в сравнении с нормой ($p_1=0,156$; $p_2=0,168$). При ГФ рожи его уровень к 10-12 дню снижался до нормальных величин и составил $13,7 \pm 3,24$ пг/мл. Выявленные изменения уровня белка МІР-1а, по нашему мнению, отражают его значимую роль в реализации фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови. В большей степени это утверждение касается моноцитов, что подтверждается увеличением его уровня именно в группе больных с ГФ, в которой активность моноцитов оказалась выше. Данный факт подтверждает также наличие сильной положительной корреляционной связи между уровнем МІР-1а и активностью моноцитов ($r=0,9$, $p<0,01$), связь же с активностью нейтрофилов оказалась умеренной ($r=0,683$, $p<0,05$).

При анализе частоты возникновения рецидивов обнаружено их достоверное увеличение при ЭФ относительно ГФ ($32,6 \pm 2,78\%$ и $15,9 \pm 1,98\%$ соответственно, $p=0,014$), что в целом не противоречит известным статистическим данным [2, 4].

У больных рожей наблюдается усиление нейтрофильного фагоцитоза при более тяжелом течении заболевания в эритематозно-геморрагической и буллезно-геморрагической формах, и абсолютное увеличение активности моноцитов при присоединении геморрагического компонента. Не исключено, что массивная местная альтеративная реакция с одной стороны, и большая активность моноцитов, обусловленная значительным увеличением уровня МІР-1а с другой, создают оптимальные условия для эрадикации β -гемолитического стрептококка, что препятствует его трансформации в L-формы и, как следствие, развитию ранних рецидивов заболевания.

Список литературы

1. Амбалов Ю.М., Пшеничная Н.Ю., Ахмидинова М.В. Эпидемиологический анализ заболеваемости рожей в г. Ростове-на-Дону // Успехи современного естествознания - М., - 2004. - № 8. - С. 62.

2. Валишин Д.А., Абдулов Р.Х., Мухаметов Р.Я., Абдулов Г.Р. Некоторые патогенетические аспекты рожи // Инфекционные болезни - 2007. - 5.(2). - С. 29-33.

3. Павелкина В.Ф., Щипакина С.В., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных повторными ангинами // Врач - 2008. - №11. - С. 64-66.

4. Пшеничная Н.Ю. Рожа: программа оптимизации диагностики и лечения, фармакоэкономический анализ: автореф. ... д-ра мед. наук. - Ростов-на-Дону, - 2005. - 36 с.

5. Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Белая О.Ф., Волчкова Е.В. Разнообразие выявляемых возбудителей у больных рожей // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2015. - 20(2). - С. 34-37.

© Московская Т.В., 2016

УДК 616.61-002.151

ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Музыченко А.В.¹, Хасанова Г.М.^{1,2}, Валишин Д.А.¹, Хасанова А.Н.¹

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет,
г. Уфа, Россия

На сегодняшний день является доказанным то, что ведущая роль в патогенезе ГЛПС принадлежит не хантавирусу, а инициации им иммунного ответа, приводящего к развитию деструктивных процессов. Особенности реализации отношений вируса и иммунной системы определяет тяжесть течения заболевания и его исход [2, 4, 5].

Одним из ранних признаков активации фагоцитоза является резкое увеличение потребления кислорода, интенсификация гексозомонофосфатного пути и образования свободных радикалов. То есть продукция активных форм кислорода фагоцитами имеет важное значение для осуществления завершеного фагоцитоза. Без преувеличения можно сказать, что способность к генерации активных форм кислорода отражает

состояние и функциональные возможности фагоцитарного звена иммунитета.

Установлено, что самым информативным методом оценки функционального состояния фагоцитов является регистрация сверхслабого свечения – хемилюминесценции. Хемилюминесцентные методы, отражая процессы генерации свободных радикалов – активных форм кислорода, позволяют характеризовать метаболический профиль фагоцитов, как в норме, так и при патологии [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение емкости резерва функциональной активности фагоцитов в зависимости от периода и тяжести течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материалы и методы. В исследование включили 148 больных, находившихся на стационарном лечении в МУ «Городская клиническая больница №13» г. Уфы с серологически подтвержденным методом непрямых флюоресцирующих антител диагнозом ГЛПС, из них 119 мужчин (82,1%), и 26 женщин (17,9%). Возраст обследованных 18-55 лет (средний возраст $37,4 \pm 2,6$ лет). Из исследования исключались те лица, которые до заболевания ГЛПС имели болезни почек, печени, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, эндокринологические и онкологические заболевания. При определении степени тяжести заболевания использовали классификацию Сиротина Б.З. [3]. Среднетяжелая форма выявлена у 73 больных (50,3%), тяжелая – у 62 больных (49,7%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Методика исследования хемилюминесценции цельной крови:

Венозная кровь отбирается в пластиковую пробирку (в стеклянной активированная дыхательный взрыв фагоцитов), с предварительно налитым раствором гепарина. Регистрацию свечения проводили на приборе хемилюминомер «ХЛМ-003». Интенсивность генерации фагоцитами АФК определяли с помощью регистрации уровня люминол-зависимой хемилюминесценции [9]. Изучая ХЛ ответ фагоцитов крови на стимулятор фагоцитоза (зимозан), представлялось целесообразным исследовать резервные возможности фагоцитирующих клеток крови. В качестве наиболее информативных показателей ХЛ были взяты светосумма спонтанная и стимулированная $S_{сп}$ и $S_{стим}$, а так же спонтанная и стимулированная максимальная амплитуда медленной вспышки ($I_{сп}$ и $I_{стим}$) [10]. Для оценки емкости резерва функциональной активности фагоцитов крови, применялась формула, показывающая кратность отношения резерва к спонтанному свечению: $X = (I_{стим} - I_{сп}) / I_{сп}$, где X – соотношение резерва функциональной активности к спонтанному свечению фагоцитов крови; $I_{стим}$ – максимальная интенсивность индуцированного свечения крови, $I_{сп}$ – максимальная интенсивность спонтанного свечения крови. Исследование

проводилось в Центральной научной исследовательской лаборатории БГМУ.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного статистического пакета программ Statistica 7.0 for Windows. Среднее значение M и ошибку среднего значения m вычисляли в Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение.

Исследование состояния функциональной активности фагоцитов путем регистрации спонтанного и индуцированного зимозаном люминолзависимого свечения цельной крови проводилось в зависимости от степени тяжести ГЛПС и периода заболевания. Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Показатели светосумм цельной крови в зависимости от периода и тяжести ГЛПС ($M \pm m$)

		Средне тяжелая форма			Тяжелая форма		
		$S_{\text{сп}}$ у.е.	$S_{\text{стим}}$ у.е.	Индекс индукции	$S_{\text{сп}}$ у.е.	$S_{\text{стим}}$ у.е.	Индекс индукции
Контроль		3,2 $\pm 0,2$	66,3 $\pm 1,1$	20,7 $\pm 1,6$	3,2 $\pm 0,2$	66,3 $\pm 1,1$	20,7 $\pm 1,6$
Лихорад.	1	12,51** $\pm 1,2$	148,6** $\pm 9,3$	11,9** $\pm 1,8$	16,2** $\pm 2,4$	118,5** $\pm 11,6$	7,3** $\pm 1,1$
Олигурич.	2	17,7** $\pm 2,3$	139,4** $\pm 10,2$	7,8** $\pm 0,5$	19,4** $\pm 1,6$	106,7** $\pm 4,5$	5,5** $\pm 0,9$
Полиурич.	3	11,04** $\pm 1,3$	123,6** $\pm 11,5$	11,1** $\pm 1,1$	14,7** $\pm 1,3$	99,96** $\pm 6,2$	6,8** $\pm 1,4$
p^{1-2}		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
p^{2-3}		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
p^{1-3}		$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$

* – достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе, $p < 0,05$,

** – достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе, $p < 0,01$.

Изменение пика хемилюминесценции цельной крови и емкости резерва функционально-метаболической активности фагоцитов в зависимости от периода и тяжести ГЛПС ($M \pm m$)

		Средне тяжелая форма			Тяжелая форма		
		$I_{\text{сп}}$ у.е.	$I_{\text{стим}}$ у.е.	Емкость резерва	$I_{\text{сп}}$ у.е.	$I_{\text{стим}}$ у.е.	Емкость резерва
Контроль		1,21 $\pm 0,2$	27,5 $\pm 0,3$	21,7 $\pm 0,6$	1,21 $\pm 0,2$	27,5 $\pm 0,3$	21,7 $\pm 0,6$
Лихорад.	1	2,88* $\pm 0,4$	38,59** $\pm 0,5$	12,3** $\pm 0,3$	4,1** $\pm 0,2$	26,4* $\pm 0,3$	5,44** $\pm 0,4$
Олигурич.	2	3,86** $\pm 0,2$	36,7** $\pm 0,3$	8,5** $\pm 0,4$	4,6** $\pm 0,1$	17,3** $\pm 0,1$	2,85** $\pm 0,1$
Полиурич.	3	2,4* $\pm 0,3$	29,43* $\pm 0,5$	11,3** $\pm 0,7$	3,2* $\pm 0,2$	14,1** $\pm 0,4$	3,4** $\pm 0,2$
p^{1-2}		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
p^{2-3}		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$
p^{1-3}		$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

* – достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе, $p < 0,05$,

** – достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе.

В лихорадочный период у больных ГЛПС среднетяжелой и тяжелой формами отмечается повышение генерации активных форм кислорода, что проявляется в увеличении светосуммы и величины пика спонтанной хемилюминесценции цельной крови ($S_{\text{сп}} 12,51 \pm 1,2$ у.е., $I_{\text{сп}} 2,88 \pm 0,4$ у.е. и $S_{\text{сп}} 16,2 \pm 2,4$ у.е., $I_{\text{сп}} 4,1 \pm 0,2$ у.е. соответственно). Однако у больных тяжелой формы ГЛПС емкость резерва функциональной активности фагоцитов достоверно ниже, чем у больных средней тяжести ($5,44 \pm 0,4$ у.е. и $12,3 \pm 0,3$ у.е. соответственно, $p < 0,01$).

В олигурический период продолжается повышение светосуммы и максимальной амплитуды медленной вспышки спонтанной хемилюминесценции цельной крови, как при среднетяжелой, так и при тяжелой форме ГЛПС ($S_{\text{сп}} 17,7 \pm 2,3$ у.е., $I_{\text{сп}} 3,86 \pm 0,2$ у.е. и $S_{\text{сп}} 19,4 \pm 1,6$ у.е., $I_{\text{сп}} 4,6 \pm 0,1$ у.е. соответственно), а индекс индукции фагоцитоза снижался. Наиболее выраженное падение емкости резерва функциональной активности фагоцитов отмечается в олигурическом периоде тяжелой формы ГЛПС ($2,85 \pm 0,1$ у.е.). В полиурическом периоде отмечается снижение светосуммы и максимальной амплитуды медленной вспышки спонтанной и

индуцированной хемилюминесценции при среднетяжелой и тяжелой форме ГЛПС ($S_{\text{сп}} 11,04 \pm 1,3$ у.е., $I_{\text{сп}} 2,4 \pm 0,3$ у.е. и $S_{\text{сп}} 14,7 \pm 1,3$ у.е., $I_{\text{сп}} 3,2 \pm 0,2$ у.е. соответственно), а индекс индукции повышался. Емкость резерва функциональной активности фагоцитов в полиурический период была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), особенно при тяжелой форме ГЛПС.

Одной из причин выявленной зависимости между токсичными микроэлементами и емкостью резерва функциональной активности фагоцитов возможно является, то что токсичные микроэлементы усиливают свободнорадикального окисление, повышают расход ферментов антиоксидантной защиты (например супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы), а значит и эссенциальных микроэлементов (селена и цинка), которые входят в активный центр этих ферментов. Это в конечном итоге приводит к снижению функциональных резервов организма и способствует более тяжелому течению ГЛПС.

Выводы:

1. У больных ГЛПС происходит изменение показателей люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови в зависимости от периода и тяжести заболевания. Наименьшая емкость резерва функционально-метаболической активности фагоцитов была выявлена в олигурическом периоде тяжелой формы ГЛПС.

2. Измерение ёмкости резерва функционально-метаболической активности фагоцитов крови в начале заболевания дает возможность прогнозировать тяжесть течения ГЛПС.

Список литературы

1. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин – Хабаровск, - 1994. – 302 с.

2. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Процессы липопероксидации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Наука и образование в XXI веке: Сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч.-практ. конф. В 5 ч. – М.: АР-Консалт, - 2015. - Ч.1. – С. 45–46.

3. Фархутдинов Р.Р. Определение антиокислительной активности методом регистрации хемилюминесценции / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразде, Ю.Л. Баймурзина и др. // Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения – М.: Изд-во РУДН, - 2005. – С. 125-146.

4. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Иммунопатогенез и иммунокоррекция геморрагической лихорадки с почечным синдромом: монография - Уфа: РИЦ БашГУ, - 2012. - 158 с.

5. Хасанова Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дисс. ... д.м.н. - Москва, - 2012. - 316 с.

© Музыченко А.В., Хасанова Г.М.,
Валишин Д.А., Хасанова А.Н., 2016

УДК 616.036.1

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

*Мурзабаева Р.Т.¹, Шарифуллина Л.Д.¹, Валишин Д.А.¹, Мамон А.П.¹,
Аминев Т.М.², Рожкова Е.В.³, Фабричникова А.П.³*

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

²ГБУЗ РБ Ишимбайская центральная районная больница,
г. Ишимбай, Россия

³ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан,
г. Уфа, Россия

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) - это группа этиологически самостоятельных острых или рецидивирующих спирохетозных природно-очаговых трансмиссивных инфекций, возбудители которых передаются иксодовыми клещами и способны поражать различные органы (нервную и сердечно-сосудистую систему, кожу, костно-суставной аппарат) [2]. ИКБ являются распространенной природно-очаговой инфекцией на территории Российской Федерации (РФ) с высоким уровнем заболеваемости [2, 4].

По данным официальной статистики в РФ регистрируется от 6,3 до 9,6 тыс. случаев заболевания в год, показатели заболеваемости колеблются от 4,45 в 2014 г. до 5,05 случаев на 100 тыс. населения в 2015 г.

Первые случаи ИКБ в Республике Башкортостан (РБ) были зарегистрированы в 1991 году и с этого времени заболевание включено в форму государственной статистической отчетности. В последние годы на территории РБ отмечается рост заболеваемости болезнью Лайма и клещевого энцефалита [3, 5].

Целью данной работы явилось изучение региональных эпидемиологических аспектов ИКБ на территории Республики Башкортостан.

Материалы и методы. Нами проводилось изучение медицинских и эпидемиологических карт 52 стационарных и амбулаторных пациентов ИКБ, пролеченных в лечебно-профилактических организациях республики в 2014-2015 гг. Среди наблюдавшихся пациентов было 31 мужчина (59,6%) и 21 женщина (40,4%).

Проанализированы результаты исследований сывороток крови людей, укушенных клещами, и заболевших ИКБ, методом ИФА на наличие IgM IgG к КЭ и ИКБ, а также клещей на наличие DNA *B. burgdorferi* в ПЦР.

Результаты и их обсуждение. Результаты эпидемиологических и лабораторных исследований свидетельствуют о четкой тенденции к росту заболеваемости ИКБ на территории РБ. За 2003-2015 гг. заболеваемость ИКБ характеризовалась волнообразным течением с периодическими подъемами её показателей через каждые 3-4 года. Наиболее высокий уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2005 г. – 1,57 случаев на 100 тыс. населения, наиболее низкий - в 2008 г. (0,15) [3].

По данным официальной статистики ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» в 2015 г. зарегистрировано 45 случаев заболевания ИКБ, показатель заболеваемости (1,11) в 2,1 раза больше, чем в 2014 г. (2014 г. – 0,52; 2013 г. – 0,66). Среднереспубликанский показатель заболеваемости ИКБ ниже показателя заболеваемости по РФ в 4,5 раза и ниже такового по Приволжскому федеральному округу в 3,7 раза.

В 2015 г. случаи ИКБ зарегистрированы в 18 из 63 административных территорий РБ. Выше среднереспубликанского показателя заболеваемость ИКБ выявлена в 3 из 6 ландшафтных зон: в горно - лесной зоне - Караидельский (26,8), Аскинский (5,1), Ишимбайский (4,2), Гафурийский (3,1 на 100 тыс. нас.) районы; северо-восточной лесостепной зоне - Белокатайский (10,6), Кигинский (5,5), Мечетлинский (4,2) Дуванский (3,2 на 100 тыс. нас.) районы; северо-западной и прибельской лесостепной зоне - Татышлинский (8,4), Бирский (5,9), Янаульский (4,3), Кушнаренковский (3,7 на 100 тыс. нас.) районы.

За последние два года инфицированность клещей боррелиями сохраняется на высоком уровне, составив по данным официальной статистики ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в республике Башкортостан» в 2015 году 683 из 4871 (14%), в 2014 году - 375 из 2661 (14%). Из них в рамках мониторинга природных биотопов в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» в 2015 г. на зараженность боррелиями исследовано 443 экземпляра клещей, из них инфицированы – 26 (5,8%), в 2014 году – из 400 клещей были заражены боррелиями 30 (7,5%).

В двух видах клещей, отловленных в природе, обнаружены ДНК боррелий: *Ixodes persulcatus* - в 2015 г. - 6 самок, 4 самца, в 2014 г. - 5 самок,

4 самца; *Dermacentor pictus* – 2015 г. - 14 самок, 2 самца, в 2014 г. - 13 самок, 8 самцов.

При соблюдении репрезентативности выборки (не менее 100 клещей с одной территории) в 2015 году наиболее высокая инфицированность клещей из природы боррелиями выявлена в северо-западной и прибельской лесостепной зоне. При этом зараженность клещей возбудителями ИКБ в Татышлинском районе оказалась максимальной – 20%, в Бирском районе составила 18% и в Уфимском - 4,2%. В 2014 году высокая зараженность клещей боррелиями выявлена на территории прибельской лесостепной зоны – в Благовещенском районе 12% и в Иглинском - 10%.

Таким образом, данные последних двух лет свидетельствуют, что в число эндемичных территорий по КБ устойчиво относится не только горно-лесная и северо-восточная лесостепная зоны, но и северо-западная и прибельская лесостепная зона.

Среди исследуемых пациентов ИКБ преобладали проживающие в горно-лесной зоне – 13 чел. (25,0%), из них 8 чел. (15,4%) в Ишимбайском и 5 чел. (9,6%) в Караидельском районе, а также в северо-восточной лесостепной зоне – 10 человек (19,2%) (жители Татышлинского района).

Результаты лабораторных исследований по выявлению инфицированности клещей боррелиями на различных территориях республики подтверждаются и выявленными случаями заболевания среди людей. Полученные данные о высокой инфицированности клещей боррелиями свидетельствуют, что РБ является территорией, эндемичной по КБ [3]. При изучении эпидемиологического анамнеза у исследуемых пациентов выявлена четкая связь заболевания с фактом присасывания клеща в эпидемический сезон (с апреля по октябрь), при этом пик заболеваемости (73,1%) регистрировался в мае (25 чел.) и в июне (13 чел.) месяце. Единичные случаи присасывания клещей с развитием болезни наблюдались и в сентябре, октябре (всего 6 случаев за 2 месяца).

Таким образом, изучение динамики заболеваемости ИКБ по месяцам выявило, что большинство пациентов (65,3%) заболели в летние месяцы, что обусловлено периодом биологической активности клещей.

При анализе возрастного состава больных ИКБ получены следующие данные: в возрасте старше 50 лет было 14 мужчин (45,2%), от 31 до 50 лет - одна треть (11 чел.) и до 30 лет 6 чел. (11,5%) мужского пола. Среди женщин также преобладали лица в возрасте старше 50 лет - 10 чел. (46,7%), от 31 до 50 лет - 11 пациенток (33,3%) и до 30 лет - всего 4 чел. В целом, среди пациентов ИКБ преобладали лица в возрастной группе старше 50 лет (46,2%).

Инфицирование ИКБ наступало при выезде в эндемичную местность. Природные биотопы с бытовыми целями (с целью сбора ягод, трав, сельскохозяйственных работ на приусадебных участках, отдыха в

лесных массивах, на открытых водоемах) посещало подавляющее большинство (92,3%) заболевших ИКБ, и лишь немногие (7,7%) связывали свое заболевание с профессиональной деятельностью. Случаи присасывания клещей у 14 (26,9%) пациентов происходили в черте города. В 2015 г. зарегистрировано 4 случая ИКБ среди детей до 17 лет, что составило 8,9% от общего числа заболевших ИКБ (2014 г. – не было). Доля городских жителей в числе заболевших ИКБ равнялась 55,5%, сельских – 45,5%.

Следует отметить, что в 44,5% случаев нападения клещей происходили на территориях населенных пунктов, в местах постоянного проживания заболевших, что позволяет предполагать о формировании антропоургических очагов ИКБ, требующего проведения целенаправленных противоэпидемических мероприятий.

Как известно, вероятность заражения ИКБ зависит от продолжительности присасывания клеща. С момента наползания клеща на одежду человека до начала кровососания проходит 6-12 часов и более. У исследуемых пациентов длительность нахождения клеща на месте укуса колебалась от нескольких часов до трех суток. Клещи были удалены через 2 суток и более у 53,8% пациентов, в течение первых суток их извлекли у 24 человек (46,2%).

Подавляющее большинство присосавшихся клещей (63,3%) было обнаружено на закрытых участках верхней части туловища, где одежда менее плотно прилегает к поверхности тела.

В месте присасывания клеща у 46 (88,5%) наблюдаемых пациентов выявлена кольцевидная эритема в диаметре более 5 см, у 6 человек (11,5%) эритемы не было. Локализация присасывания клеща, кольцевидной эритемы была довольно разнообразна. Элементы эритемы часто обнаруживались на волосистой части головы, спине, шее, груди, реже на голених, в области голеностопных суставов. У одного пациента отмечалась множественная кольцевидная эритема на кожных покровах. Вторичные (дочерние) эритемы отличались меньшими размерами 1,5×2,0 (см) и отсутствием первичного аффекта [1].

Учитывая отсутствие специфической профилактики ИКБ, проводятся неспецифические профилактические мероприятия, которые включают борьбу с клещами в природных очагах, снижение риска присасывания клещей при выездах в лесные массивы, садовые участки (соответствующая одежда, частые осмотры, взаимоосмотры, репелленты) и санитарно-просветительную работу среди населения.

Выводы.

1. Проведенные эпидемиологические и лабораторные исследования по изучению инфицированности клещей боррелиями и заболеваемости ИКБ по районам республики подтверждают, что территория

Республики Башкортостан является эндемичной по иксодовому клещевому боррелиозу.

2. Наиболее неблагополучными по заболеваемости ИКБ являются территории горно-лесной, северо-западной, северо-восточной и прибельской лесостепной зоны республики.

3. Заражение болезнью Лайма происходит при выездах в эндемичные природные очаги инфекции, пик заболеваемости регистрируется в мае-июле месяце.

4. Клещевым боррелиозом несколько чаще болеют городские жители (55,5%), преобладают пациенты мужского пола, в возрасте старше 50 лет.

Список литературы

1. Мурзабаева Р.Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика иксодового клещевого боррелиоза / Р.Т. Мурзабаева, Л.Д. Шарифуллина, Д.А. Валишин и др. // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием – М., - 2015. – С. 237.

2. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Под ред. А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. – М., - 2013. – 464 с.

3. Рожкова Е.В. Эпидемиолого-иммунологические аспекты клещевых инфекций в Республике Башкортостан / Е.В. Рожкова, Г.Г. Умикалова, Л.И. Коробов, А.М. Сыса, Ш.И. Ибрагимов // Здоровье населения и среда обитания - 2012. - №1. - С. 16-18.

4. Усков А.Н. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России / А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин, О.А. Бургасова // Инфекционные болезни - 2010. - №2. - С. 83-88.

5. Хунафина Д.Х., Хасанова Г.М., Бурганова А.Н., Галева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Социально-медицинские проблемы распространения клещевого энцефалита: Матер. междунар. научно-практич. конф. «Безопасность жизнедеятельности в современных условиях: проблемы и пути решения» - Уфа. - 2015. - С. 151-153.

© Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Валишин Д.А., Мамон А.П., Аминев Т.М., Рожкова Е.В., Фабричникова А.П., 2016

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2b В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Мурзабаева Р.Т.¹ Валишин Д.А.¹, Мамон А.П.¹, Муслимова Н.Е.²

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия;

²МБУ Инфекционная клиническая больница №4, г. Уфа, Россия

В мире насчитывается более 170 млн. и в России около 5 млн. людей, инфицированных вирусом гепатита С, и такое широкое распространение хронической HCV-инфекции представляет большую актуальность для современной гепатологии [1, 6]. Отсутствие специфической вакцинации, большая вероятность хронизации процесса, высокая стоимость лечения, недостаточная доступность для большинства пациентов различных методов противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) определяют его актуальность для практического здравоохранения [1, 4, 5].

В то же время предотвратить развитие таких отдаленных неблагоприятных исходов, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, возможно только при условии полной эрадикации вируса из организма [4, 5, 6].

Пегилирование молекулы интерферона (ИФН) значительно усиливают эффективность проводимой терапии, позволяя увеличить время полувыведения, снизить колебания концентраций ИФН в крови, уменьшить токсичность препарата при одновременном повышении активности благодаря улучшению физической стабильности и устойчивости к протеолитической деградации [4, 5].

С целью повышения доступности препаратов пег-ИФН-альфа в терапии ХГС компанией «БИОКАД» разработано оригинальное лекарственное средство данного класса - Альгерон (цепэгинтерферон альфа-2b). Альгерон, в отличие от других лекарственных форм пег-ИФН-альфа, состоит из одного позиционного изомера, к которому присоединен полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа [4, 6].

Рандомизированное сравнительное клиническое исследование цепэгилированного интерферона-альфа2b (Альгерона) в России позволило определить диапазон предполагаемых терапевтических доз препарата, изучить его фармакокинетические и фармакодинамические свойства, эффективность и безопасность Альгерона у пациентов ХГС [4].

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения препарата Альгерон в комбинации с рибавирином в терапии пациентов ХГС.

Материалы и методы. С целью подавления репликативной активности вируса 15 больным ХГС назначалась противовирусная терапия (ПВТ) с включением цепэгинтерферона-альфа2b (Альгерона) по 1,5 мкг/кг массы тела 1 раз в неделю под кожу и рибавирина (Рибамидила 0,2 гр.) в дозе в зависимости от генотипа вируса и массы тела больного.

Критериями невключения в исследование являлись стандартные противопоказания для проведения комбинированной противовирусной терапии рибавирином и препаратами пэгинтерферона, а также коинфицирование вирусом гепатита В, ВИЧ, алкогольная или наркотическая зависимость.

Среди пациентов 8 женщин (53,3%) и 7 мужчин (46,7%) в возрасте от 28 до 51 года. Перед началом лечения больным был определен генотип HCV и вирусная нагрузка, при этом 3a генотип обнаружен у 9 и 1b – у 6 пациентов. При выявлении генотипа 1b проводилось дополнительное исследование полиморфизма гена интерлейкина- 28В (ИЛ-28В). Анализ двух основных однонуклеотидных замен в регионе, примыкающем к гену IL-28В, – rs12979860 (замена цитозина на тимин, C>T) и rs8099917 (замена тимина на гуанин, T>G) показал у 2-х пациентов наличие аллелей T/C в регионе rs 12979860. В 2-х случаях выявлен генотип T/T, имеющий отрицательное предсказательное значение в достижении вирусологического ответа (ВО). И у 2-х больных диагностирован благоприятный тип полиморфизма C/C, определяющий высокую частоту ВО. Предполагаемая продолжительность заболевания составила от 3 до 10 лет. Исследуемые пациенты ранее противовирусную терапию (ПВТ) не получали.

После 12 недель лечения проводилась оценка эффективности терапии по частоте достижения быстрого (после 4 недель) и раннего (после 12 недель) вирусологических ответов (БВО и РВО) по результатам исследования крови на наличие HCV РНК в ПЦР (чувствительность 60 МЕ/мл).

При отсутствии ВО через 12 недель ПВТ отменялась. Больные с достижением БВО и РВО продолжали терапию до 24 или 48 недель в зависимости от генотипа HCV. Общая продолжительность ПВТ была стандартной: для пациентов с 1b генотипом HCV – 48 недель, с 3a генотипом – 24 недели. К завершению ПВТ проводилась оценка непосредственного ВО (НВО) с помощью исследования крови в ПЦР на наличие RNA HCV.

В целях контроля безопасности ПВТ использовались лабораторно-инструментальные методы исследования, которые включали общепринятые

биохимические и клинические анализы крови, выполняемые ежемесячно, определение динамики вирусной нагрузки, функции щитовидной железы.

Визиты пациентов в диспансерный кабинет ИКБ №4 организовались в течение первого месяца терапии один раз в две недели, далее – ежемесячно.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходные характеристики пациентов ХГС, пролеченных Альгероном, выглядели следующим образом. Среди исследуемых 15 больных преобладали лица в возрасте до 40 лет - 12 чел., средний возраст составил $36,3 \pm 2,1$ [28-51] года. Средняя масса тела пациентов составила $73,9 \pm 4,3$ [52-100] кг. Важным прогностическим фактором ответа на ПВТ является исходная вирусная нагрузка HCV в крови. Высокая вирусная нагрузка (более 8×10^5 МЕ/мл) выявлена у 6 (40%) и низкая – у 9 больных (60%).

При определении частоты встречаемости различных генотипов вируса 1b генотип HCV обнаруживался у 5 (33,3%) и 3a генотип - у 10 пациентов (66,7%). Для определения наличия и степени фиброза печени проводилась непрямая фиброэластометрия печени, при этом в 2-х случаях выявлен выраженный фиброз печени (F₃-F₄ по Metavir), в 5 - клинически значимый фиброз печени (F₁-F₂) и в 8 случаях фибротические изменения в печени не обнаруживались [3].

Частота достижения БВО после 4-х недель терапии, которая диагностировалась как снижение вирусной нагрузки ниже предела определения (60 МЕ/мл), составила 80% и наблюдалась у 12 человек. При этом, среди пациентов с 1b генотипом HCV БВО достигнут в 3 (60%), с 3a генотипом – в 9 из 10 случаев (90,0%).

РВО достигнут у 14 больных (93,3%), при этом полный РВО зарегистрирован в 86,7% (у 13 чел.). Пациенту с 1b генотипом HCV с неблагоприятными аллелями T/T ИЛ 28В при отсутствии РВО ПВТ была прекращена. Частота достижения биохимического ответа (уровень АЛТ менее 40 Ед/л для мужчин и менее 31 Ед/л для женщин) к 12 неделе терапии составила 80% (у 12 чел.).

При оценке переносимости проводимой терапии выявлены нежелательные явления, в целом характерные для терапии препаратами ИФН и рибавирина [4, 6]. Наиболее часто развивался гриппоподобный синдром после инъекции Альгерона и характеризовался лихорадкой (от 37,6 до 40⁰С), головной болью, миалгией, артралгией, которые развивались в течение нескольких часов после введения препарата и сохранялись, как правило, не более 1-2 суток [4].

У одной пациентки, 40 лет, на фоне сохраняющейся лихорадки на протяжении 2-3-х дней после каждой инъекции альгерона, нарастающего астенического синдрома к 24 неделе ПВТ развилась анемия со снижением гемоглобина до 85 г/л, эритроцитов до $3,1 \times 10^{12}$ /л, в связи с чем была

уменьшена доза рибавирина до 600 мг в сутки на следующие 24 недели терапии, в то же время, несмотря на коррекцию дозы рибавирина, был достигнут УВО.

У больной, 28 лет, спустя 24 недели ПВТ развился гипотиреоз с повышением уровня ТТГ до 9 мМЕ/мл, на фоне заместительной терапии (L-тироксин в дозе 100 мг в сутки) явления гипотиреоза купировались, и больная завершила терапию, в дальнейшем получен УВО.

После нормализации температуры тела на фоне продолжающейся ПВТ у 9 (60%) больных выявлялась умеренная слабость, у 6 (40%) – нарастающая астения, снижение работоспособности, ломота в суставах. У 10 (66,7%) пациентов отмечалось похудание, потеря массы тела у них составляла от 2 до 7 кг. В половине случаев наступало поредение волос, в 4 (26,7%) – депрессия, подавленное настроение.

У большинства пациентов развивалась умеренная анемия, тромбоцитопения, лейкопения, которые не требовали отмены препарата или коррекции лечения, что согласуется с данными литературы [4, 6]. У 3 пациентов (20%) к 12-й неделе терапии лейкопения составила $2,2-2,4 \times 10^9/\text{л}$. В двух случаях наблюдалась пятнисто-папулезная сыпь на теле, которая купировалась приемом антигистаминных препаратов. Следует отметить, что приведенные побочные эффекты ПВТ постепенно купировались и не требовали отмены препарата и быстро исчезали после окончания лечения.

ПВТ завершили 14 пациентов. Непосредственный вирусологический ответ (НВО) у 10 пациентов с 3 генотипом HCV оценивался через 24 недели лечения и был достигнут у всех больных с данным генотипом вируса. Однако через 24 недели после завершения лечения у двух пациентов развился рецидив (20%), у одного из них на фоне употребления алкоголя, физического переутомления, а у 2-го пациента, 53 лет, на фоне выраженного фиброза печени (F₃). У 4 инфицированных 1в генотипом HCV к завершению ПВТ достигнут НВО, однако один пациент из этой группы выбыл к 12-й неделе ПВТ из-за отсутствия РВО, в последующем у 4-х достигнут УВО (80%). Таким образом, у пациентов с 1в и 3а генотипами HCV УВО достигнут в 80% случаев [4, 6].

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что цепэгИФН-альфа-2b - Альгерон является эффективным и безопасным противовирусным препаратом и рекомендуется в комбинации с рибавирином для лечения пациентов хронической HCV-инфекцией, ранее не получавших противовирусную терапию.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клин. гепатология - 2010. - №3. - С. 3-11.

2. Быстрова Т.Н, Абрамова М.К., Михайлова Ю.В. Характеристика репликативной формы хронического гепатита С // Инфекция и иммунитет - 2012. - №1-2(2). - С. 436.

3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2011. – 168 с.

4. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон-альфа 2b в сочетании с рибавирином (итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) // РЖГГК - 2014. - №2. - С. 53-64.

5. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // Инфекционные болезни - 2010. - №3(8). - С. 52-57.

6. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. - М., - 2014. – 75 с.

7. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature - 2009; - 461: - P. 798-401.

© Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Муслимова Н.Е., 2016

УДК 616-035.1

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1В В ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Мурзабаева Р.Т.¹ Валишин Д.А.¹, Мамон А.П.¹, Мурзабулатова И.Х.²

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

²МБУ Инфекционная клиническая больница №4, г.Уфа, Россия

Введение. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых пациентов хроническим гепатитом С (ХГС) от 2013 года указывается на возможность использования в комбинированной терапии ХГС стандартного интерферона-α (3 млн. МЕ 3 раза в неделю в мышцу или подкожно) в сочетании с рибавирином в дозе 15 мг/кг массы тела пациента [1, 3]. Учитывая меньшую эффективность стандартного интерферона (ИФН)-α по сравнению с ПегИФН – α, его рекомендуется использовать у

пациентов с благоприятными предикторами ответа на ПВТ, а именно с генотипами 2 и 3, в возрасте не старше 40 лет, при отсутствии серьезных сопутствующих заболеваний, метаболического синдрома и выраженного фиброза печени [3]. С целью повышения эффективности противовирусной терапии стандартным ИФН- $\alpha 2b$ (интераль) используется рекомбинантный ИЛ-1 β (Беталейкин), который является и стимулятором костного мозга, препятствует развитию цитопений на фоне интерферонотерапии [4, 5]. Препарат разработан в Государственном НИИ особо чистых биопрепаратов (СПб), разрешен для клинического применения [4].

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности применения комбинированной терапии с включением стандартного ИФН $\alpha 2b$ (интералья), рекомбинантного ИЛ-1 β (беталейкина) и рибавирина у пациентов ХГС.

Материалы и методы. С целью подавления репликативной активности вируса 3 больным ХГС с 3a (2 чел.) и 1b (1 чел.) генотипом назначалась комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) с включением стандартного ИФН- $\alpha 2b$ (интералья), рекомбинантного ИЛ-1 β (Беталейкина) и рибавирина (Рибамидила 0,2 гр.) в дозе 15 мг/кг массы тела пациента. Терапия начинается с введения Беталейкина в дозе 0,005 мкг/кг подкожно через день, 10 инъекций (1-й курс). Одновременно пациенту назначается стандартный ИФН- α по 3 млн. МЕ через день в мышцу и рибавирин в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 24 или 48 недель. 2-й курс беталейкина (10 инъекций) назначается на 9-11 неделе и 3-й курс (также 10 инъекций) – на 17-19 неделе комбинированной ПВТ.

В исследование не включаются пациенты с наличием общеизвестных противопоказаний для проведения комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона и рибавирином, а также при сочетанной инфекции вирусом гепатита В, ВИЧ, алкогольной или наркотической зависимости.

Среди пациентов 2 женщины (66,7%) и 1 мужчина (33,3%) в возрасте от 28 до 52 лет. Перед началом лечения больным был определен генотип HCV и вирусная нагрузка. Предполагаемая продолжительность заболевания составила от 3 до 10 лет, ранее противовирусную терапию (ПВТ) не получали.

На фоне ПВТ проводилась оценка эффективности терапии по частоте достижения быстрого (после 4 недель) и раннего (после 12 недель) вирусологических ответов (БВО и РВО) по результатам анализа крови на наличие и количество HCV РНК в ПЦР (чувствительность 60 МЕ/мл).

При отсутствии ВО по истечении 12 недель лечения ПВТ отменялась. Больные с достижением БВО и РВО продолжают терапию до 24 и 48 недель. Общая продолжительность ПВТ для пациентов с 3a генотипом составила 24 и с 1b генотипом – 48 недель. К завершению

лечения проводилась оценка достижения непосредственного ВО (НВО) с помощью ПЦР-исследования на наличие HCV-РНК в крови.

С целью оценки безопасности ПВТ ежемесячно контролировались биохимические и клинические анализы крови, функциональное состояние щитовидной железы. На фоне проводимой терапии пациенты посещали врача в течение первого месяца терапии один раз в две недели, далее – ежемесячно.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходные показатели пациентов ХГС, пролеченных тремя противовирусными препаратами, выглядели следующим образом. Под наблюдением находилось 3 больных в возрасте 28, 49 и 52 года, средний возраст составил $43,0 \pm 2,1$ [28-52] года. Средняя масса тела пациентов составила $77,9 \pm 4,3$ [57-93] кг. Важным прогностическим фактором ответа на ПВТ является исходная вирусная нагрузка HCV в крови. Высокая вирусная нагрузка (более 8×10^5 МЕ/мл) выявлена у 2 (66,7%) и низкая – у 1 больного (33,3%).

При определении генотипов вируса HCV у 2 чел. обнаруживался 3a и у 1 чел. - 1b генотип с неблагоприятными аллелями T/T и C/T ИЛ 28B [6]. Исследование печени на фиброскане с помощью непрямого фиброэластометрии в одном случае выявило фиброз печени F_{1-2} (по Metavir), в 2-х случаях фиброза не было (F_0) [2].

Частота достижения БВО после 4-х недель терапии, которая диагностировалась как снижение вирусной нагрузки ниже предела определения (60 МЕ/мл), составила 66,7% и наблюдалась у 2 больных. У пациентки с 1b генотипом HCV БВО и РВО не получены, в связи с чем ПВТ была прекращена.

У 2-х больных с 3a генотипом достигнут полный РВО (66,7%). Частота достижения биохимического ответа (уровень АЛТ менее 40 Ед/л для мужчин и менее 31 Ед/л для женщин) к 12 неделе терапии составила 66,7% (у 2 чел.).

При оценке переносимости лечения выявлены нежелательные явления, в целом, характерные для терапии препаратами ИФН, беталейкина и рибавирина [3, 4, 5]. Наиболее часто развивался гриппоподобный синдром как после инъекции беталейкина, так и интераля, характеризовался лихорадкой (от 37,6 до 40°C), головной болью, миалгией, артралгией, которые развивались спустя 2-3 часа после инъекции препарата и сохранялись в течение 3-12 часов [4, 5].

У пациентки, 49 лет, с HCV-инфекцией, вызванной 1b генотипом, на фоне комбинированной терапии развивалась высокая постоянная лихорадка до 38,5-39°C, нарастающий астенический, диспепсический синдромы. К концу 4 недели ПВТ в крови у больной продолжал обнаруживаться RNA HCV в высокой концентрации, отсутствие РВО и наличие изнуряющей лихорадки стали причиной прекращения дальнейшей ПВТ.

У оставшихся 2-х пациентов, получавших тройную терапию отечественными препаратами в течение 24 недель, выявлялись умеренная слабость, ломота в суставах, похудание (на 5 и 7 кг), поредение волос. К 20 неделе терапии у больной, 28 лет, присоединились нарушение сна, подавленное настроение. Из лабораторных показателей следует отметить, развитие умеренной анемии ($3,4 \pm 0,25 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин $102 \pm 9,4$ г/л), тенденции к лейкопении ($2,5 \pm 0,15 \times 10^9$ /л), количество тромбоцитов не уменьшалось.

Приведенные нежелательные явления у 2-х пациентов на фоне ПВТ не требовали коррекции дозы препаратов или отмены терапии и быстро исчезали после окончания лечения. У них был достигнут как непосредственный ВО (к завершению 24-х недельной терапии), так и устойчивый ВО. Через 24 недели после завершения этиотропной терапии ХГС каких-либо расстройств в функциональном состоянии органов и систем (щитовидной железы, нервной системы, органов желудочно-кишечного тракта) не регистрировалось.

Таким образом, полученные результаты комбинированной ПВТ с включением рекомбинантного интерлейкина-1 β (Беталейкина) в схему двойной ПВТ позволяют заключить, что рекомбинантный ИЛ-1 β является эффективным и безопасным лекарственным средством и можно рекомендовать его применение в комбинации с интерфероном- α и рибавирином в лечении пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С // Клин. гепатология - 2010. - №3. - С. 3-11.
2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени – М.: ГЭОТАР, - 2011. – 168 с.
3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии - 2013. - №2. – С. 3-32.
4. Хронический гепатит С: комбинированная терапия при неэффективности первичного противовирусного лечения: пособие для врачей / под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова, А.С. Симбирцева. – СПб: Ультра Принт, - 2013. - 40 с.
5. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение, с учетом генотипирования по интерлейкину-28В / В.Х. Фазылов и др. // Вопросы вирусологии – 2015. –Т.60, №1. – С. 28-31.
6. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature - 2009; - 461.

© Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабулатова И.Х., 2016

ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Ускова Ю.Г.

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Россия

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) являются серьезной медицинской и социальной проблемой. Об этом свидетельствуют их широкое распространение, значительная роль в формировании цирроза печени. При этом эффективность современных схем комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином колеблется от 54 до 63%, отмечается высокая стоимость этиотропной терапии, множество ее побочных эффектов [1, 2, 5, 10].

В связи с этим в лечении хронических вирусных гепатитов немаловажную роль имеет патогенетическая терапия. В последние годы терапия ХВГ постоянно совершенствуется, предлагаются новые лекарственные препараты и их комбинации. Многие гепатопротекторы, применяемые в клинической практике, оказались малоэффективными [7].

При ХВГ развивается тканевая гипоксия, способствующая развитию цитолиза и некробиоза гепатоцитов, а также синдрома эндогенной интоксикации [11]. С этих позиций патогенетически обоснованным при ХВГ является назначение лекарственных препаратов, обладающих многокомпонентным действием, в том числе антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембранопротективным. Данные свойства выявлены у препаратов, созданных на основе янтарной кислоты, которые обладают широким фармакологическим спектром действия [3, 6, 7]. В полной мере этим требованиям отвечает лекарственный раствор ремаксол [4, 8, 9].

Ремаксол, содержащий в своем составе такие активные компоненты – янтарную кислоту, рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты (натрия, магния и калия хлорид) и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин, обладает дезинтоксикационным, антиоксидантным/антигипоксическим действием [8, 9, 10]. Он доказал свою гепатопротективную эффективность в доклинических и клинических исследованиях [7, 8, 9, 11].

Целью исследования явилось изучение эффективности гепатопротективного действия ремаксола при хронических вирусных гепатитах с цитолитическим синдромом.

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов с ХВГ В и С, 21-60 лет. Минимальная активность в основной группе отмечена у 23 (51,11%) пациентов, в группе сравнения – 24 (53,33%), умеренно выраженная активность была у 22 (48,89%) и у 21 (46,67%) больного соответственно.

Из исследования исключали пациентов с нормальным уровнем трансаминаз, циррозом печени, с противовирусной терапией в анамнезе или на момент осмотра, с ВИЧ-инфекцией, с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации.

Основная группа (45 больных) получала препарат ремаксол (НТФФ «Полисан», Россия). Он вводился внутривенно капельно со скоростью 40-60 кап/мин в суточной дозе 400 мл в течение 10 дней, ежедневно. Группой сравнения были пациенты (45 человек), получающие в комплексной терапии эссенциале Н (препарат сравнения), который вводился внутривенно в суточной дозе 5 мл в течение 10 дней, ежедневно. Препараты вводились на фоне базисной терапии (поливитамины, спазмолитики, ферменты).

В исследуемых группах преобладали мужчины – 53,3% и 55,6% в основной группе и группе сравнения, соответственно. Преобладающим диагнозом был ХВГС – 40 пациентов в основной группе (88,9%) и 38 больных – в группе сравнения (84,4%). Чаще встречался генотип 1в – 30 (66,7%) и 32 пациента (71,1%) в основной и группе сравнения соответственно. Генотип 2 и 3 встречались значительно реже – в основной группе у 15 больных (33,3%) и в группе сравнения у 13 пациентов (28,9%). ХВГВ диагностирован в 11,11% и 15,6% соответственно.

Критериями эффективности препаратов явились клиническая симптоматика, активность аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), уровень билирубина, щелочной фосфатазы, которые проводили на автоматическом биохимическом анализаторе А25, Biosistem (Испания, 2011 г.).

Для исключения цирроза печени проводили ультразвуковое исследование на аппарате SonoScape S-20 (Китай, 2012 г.) и эластометрию с помощью аппарата FibroScan 502 (Франция, 2012 г.).

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической (М), ошибки средней арифметической (m), критерия Стьюдента (t). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех 90 больных был диагностирован хронический вирусный гепатит В или С минимальной или умеренной степени активности. Основными жалобами пациентов были: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, тошнота, сухость во рту, тяжесть или боль в правом подреберье, желтуха. Среди объективных признаков выявлялась гепатомегалия и реже – желтуха.

При клиническом осмотре пациентов в день поступления их в стационар, общая слабость, быстрая утомляемость в основной группе и группе сравнения наблюдались у всех 90 больных (100%), снижение аппетита – у 45 и 43 пациентов (100% и 95,6% соответственно клиническим группам), тошнота – в 13 и 10 случаях (28,9% и 22,25%), сухость во рту – у 11 и 12 больных (24,4% и 26,7%), тяжесть и/или боль в правом подреберье – у 40 и 42 пациентов (88,9% и 93,3%), желтуха (иктеричность кожи и/или склер) – в 8 и 10 случаях (17,8% и 22,2%). Объективные обследования были скудными, выявлялась гепатомегалия у всех 90 больных (100%).

После проведения лечения больных, в комплексную терапию которым было включен ремаксол и эссенциале Н, нами установлено, что общая слабость, быстрая утомляемость в основной группе и группе сравнения держалась $5,10 \pm 0,60$ и $7,20 \pm 0,70$ суток соответственно ($p < 0,05$), плохой аппетит сохранялся на протяжении $3,20 \pm 0,70$ и $5,50 \pm 0,80$ суток ($p < 0,05$), тошнота продолжалась $2,10 \pm 0,40$ и $3,30 \pm 0,30$ суток ($p < 0,05$), сухость во рту беспокоила $6,30 \pm 0,60$ и $8,00 \pm 0,50$ суток ($p < 0,05$). В группе больных, получавших ремаксол, астеновегетативный и диспепсический синдромы исчезали значительно раньше, по сравнению с пациентами, получавшими эссенциале Н.

В продолжительности таких симптомов, как тяжесть и/или боль в правом подреберье, желтуха и гепатомегалия значимой разницы не выявлено, что позволяет говорить об одинаковом влиянии препаратов на указанные клинические симптомы.

По окончании лечения длительность общей слабости, быстрой утомляемости снижалась в основной группе, так и в группе сравнения в 100%. Уменьшение продолжительности плохого аппетита в основной группе наблюдалось в 95,6% (у 43 больных из 45), в группе сравнения – в 93% (у 40 больных из 43). Длительность тошноты при применении ремаксола снижалась в 76,9% (у 10 больных из 13), на фоне введения эссенциале Н в 50% (у 5 больных из 10). Продолжительность сухости во рту укорачивалась в основной группе в 100%, в группе сравнения – в 75% (у 9 больных из 12). Длительность тяжести и/или боль в правом подреберье снижалась в основной группе в 95% (у 38 больных из 40), в группе сравнения – в 92,9% (у 39 больных из 42). Длительность желтухи при применении ремаксола снижалась в 87,5% (у 7 больных из 8), на фоне введения эссенциале Н в 80% (у 8 больных из 10). В обеих группах наблюдалось уменьшение размеров печени, у всех 90 больных (100%), но часто гепатомегалия сохранялась при выписке пациентов из стационара (в 25 и 33 случаях – 55,6% и 73,3% соответственно в основной и группе сравнения).

Оценка гепатопротекторного действия препаратов проводилась по динамике показателей аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ. Оценивая

выраженность цитолитического синдрома до начала лечения у большинства больных ХВГ регистрировалась умеренно выраженная активность с уровнем аминотрансфераз от 1,5 до 6 норм и средние показатели в основной группе составили АлАТ – $112,47 \pm 8,00$ ед/л, АсАТ – $85,67 \pm 4,90$ ед/л, в группе сравнения АлАТ – $111,69 \pm 8,90$ ед/л, АсАТ – $81,84 \pm 3,60$ ед/л. После окончания курса терапии нами установлено, что как в группе, получавшей ремаксол, так и в группе, где применялся эссенциале Н активность ферментов достоверно снижалась АлАТ – до $90,68 \pm 6,90$ ед/л и $87,24 \pm 7,80$ ед/л ($p_1 < 0,05$), АсАТ – до $72,65 \pm 4,00$ ед/л и $72,12 \pm 3,20$ ед/л ($p_1 < 0,05$) соответственно группам наблюдения. В основной группе после проведенной терапии АлАТ снижалась в 66,67% (у 30 больных из 45), в группе сравнения – в 62,22% (у 28 больных из 45), АсАТ – в 64,44% (у 29 больных из 45) и 53,33% (у 24 больных из 45) соответственно клиническим группам. При этом нами не выявлено разницы в активности аминотрансфераз между основной группой и группой сравнения ($p > 0,05$), т.е. гепатопротективная активность у ремаксола и эссенциале Н была одинаковой.

При оценке пигментного обмена до начала терапии гипербилирубинемия у больных определялась в 20 и 21 случаях (44,4% и 46,7% в основной группе и группе сравнения соответственно). В основной группе общий билирубин достигал значения $26,2 \pm 3,3$ мкмоль/л, прямой билирубин – $12,18 \pm 2,19$ мкмоль/л, непрямой билирубин – $19,00 \pm 1,50$ мкмоль/л. В группе сравнения общий билирубин составил $24,92 \pm 1,92$ мкмоль, прямой билирубин – $14,25 \pm 2,68$ мкмоль/л, непрямой – билирубин $17,95 \pm 1,23$ мкмоль/л. После окончания терапии в группе пациентов, получавших ремаксол, показатели как общего билирубина, так и его фракций снижались по отношению исходных показателей. Общий билирубин уменьшался до $19,04 \pm 1,59$ мкмоль/л, прямой билирубин – до $6,35 \pm 1,74$ мкмоль/л, непрямой билирубин – до $14,80 \pm 1,09$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Включение в комплексную терапию хронических вирусных гепатитов ремаксола приводило к снижению общего билирубина в 71,11% (у 32 больных из 45), прямого билирубина – в 51,11% (у 23 больных из 45), непрямого билирубина – в 71,11% (у 32 больных из 45). В группе, получавшей эссенциале Н, отмечалась тенденция к снижению показателей билирубина (общий билирубин снизился до $20,63 \pm 1,37$ мкмоль/л, прямой – до $8,81 \pm 1,37$ мкмоль/л, непрямой билирубин – до $16,33 \pm 0,99$), но данные оказались недостоверными ($p > 0,05$). Эссенциале Н способствовал уменьшению общего билирубина в 55,56% (у 25 больных из 45), прямого билирубина – в 42,22% (у 19 больных из 45), непрямого билирубина – в 55,56% (у 25 больных из 45). Таким образом, ремаксол по сравнению с эссенциале Н способствовал уменьшению выраженности биохимических проявлений холестатического синдрома.

Изучая показатели щелочной фосфатазы (ЩФ) до начала терапии, установлено, что у 11 пациентов (24,4%) основной группы и у 14 больных (31,1%) группы сравнения они превышали верхнюю границу нормы. Ее уровень в обеих группах превышал нормальные показатели ($50,54 \pm 7,04$ ед/л) и составил в основной группе $101,86 \pm 9,1$ ед/л, в группе сравнения – $102,83 \pm 8,941$ ед/л ($p < 0,05$). После окончания терапии у пациентов как основной группы, так и группы сравнения уровень ЩФ снижался по отношению исходных показателей до $78,16 \pm 6,77$ ед/л и $79,15 \pm 4,12$ ед/л соответственно ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Однако значимой разницы в показателях щелочной фосфатазы оппозитных групп не выявлено ($p_3 > 0,05$). В основной группе после проведенной терапии ЩФ снижалась в 75,56% (у 34 больных из 45), в группе сравнения – в 71,11% (у 32 больных из 45).

Таким образом, ремаксол в терапии хронических вирусных гепатитов оказывает гепатопротективный эффект сравнимый с эссенциале Н, но более эффективно купирует астеновегетативный, диспепсический, холестатический и интоксикационный синдромы.

Список литературы

1. Альмяшева Р.З., Архипова Л.В., Амплеева Н.П., Маркосян Н.С., Павелкина В.Ф., Игнатъев В.Н. Побочные эффекты противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С // Медицинский альманах – 2012. – №3. – С. 88–90.
2. Амплеева Н.П., Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Базаркин Д.И., Альмяшева Р.З. Актуальные аспекты вирусного гепатита В // Современные проблемы науки и образования – 2015. – №5; URL: <http://www.science-education.ru/128-21678>.
3. Заплутанов В.А. Романцов М.Г., Тихонова Е.О., Альмяшева Р.З., Ляпина Е.П., Павелкина В.Ф., Шульдяков А.А. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – №9-10. – С. 17–24.
4. Коваленко А.Л., Суханов Д.С., Романцов М.Г. Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени различного генеза // Фармацевтическая промышленность. – 2010. – №4. – С. 58–61.
5. Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Амплеева Н.П. Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С // Современные тенденции в образовании и науке: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции - Тамбов, - 2013. – С. 104–105.
6. Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Ускова Ю.Г. Применение реамберина для коррекции синдрома эндогенной интоксикации при сальмонеллезе // Клиническая медицина – 2012. – №12. – С. 60–64.

7. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности ремаксола и эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2015. – Т.78, №10. – С. 21–26.

8. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Горячева Л.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. – СПб., - 2010. – 64 с.

9. Сологуб Т.В., Горячева Л.Г., Суханов Д.С., Романцов М.Г., Антонова Т.В., Яковлев А.А., Радченко В.Г., Шульдяков А.А., Речник В.Н., Суздальцев А.А., Есауленко Е.В., Максимов С.Л., Баранова И.П. Гепатопротективная активность ремаксола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) // Клиническая медицина - 2010. - №1. – С. 1–4.

10. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Тутельян А.В., Хасанова А.Н. Эпидемиологическая обстановка по заболеваемости вирусным гепатитом В в республике Башкортостан // Инфекционные болезни - 2014. - Т.12, - С. 328–329.

11. Шульдяков А.А., Речник В.Н., Соболева Л.А. Блинникова Е.Н., Савинова Г.А. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2009. - №3. - С. 18-21.

© Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Ускова Ю.Г., 2016

УДК 579.61

ВИДОВОЙ СОСТАВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОЧИ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ СПОСОБНОСТЬ ОБРАЗОВЫВАТЬ БИОПЛЕНКИ

Пашкова Т.М., Пешкова Ю.И.

ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН,
г. Оренбург, Россия

Исследования последних лет показали, что природные популяции бактерий существуют в основном в виде закрепленных на субстратах биопленках, в составе которых бактерии способны обмениваться сигналами и проявлять координированную активность, свойственную многоклеточным организмам [2, 7, 5, 8]. Образование бактериями биопленок является одним из механизмов хронического инфекционного процесса.

Одной из наиболее значимых медицинских проблем, обусловленных способностью бактерий формировать биопленки, являются инфекции мочевых путей, при которых отмечается высокий уровень рецидивов и хронизация инфекционного процесса с частыми обострениями [4]. На инородных телах – катетерах, стентах, дренажах, камнях – микроорганизмы формируют биопленки [2, 5, 9], что приводит не только к хронической инфекции за счет повышенной устойчивости биопленок к терапии [6], но и способствует новому камнеобразованию. Ядром камнеобразования в ряде случаев может выступать микробная биопленка [3]. Роль уреазопродуцирующих бактерий (*Ureaplasma urealyticum*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*) заключается в повышении рН мочи и уровня аммония, что создает условия для кристаллизации струвита, апатита и магния фосфата [6, 10].

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение видового состава микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни, и их способности формировать биопленки.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 180 пациентов с мочекаменной болезнью в возрасте от 23 до 77 лет (109 мужчин и 71 женщина), госпитализированных в урологическое отделение ГБУЗ Оренбургской областной клинической больницы (зав. отделением д.м.н. Кузьмин М.Д.). У каждого пациента собирали мочу из почечной лоханки и мочевого пузыря катетером и высевали на питательные среды: желточно-солевой агар, 10% кровяной агар, среду Эндо, Энтерококк-агар, среду Мюллера-Хинтона. Микроорганизмы выделяли в чистой культуре и идентифицировали до вида с помощью тест-систем «Lachema», Чехия. У выделенных микроорганизмов определяли способность формировать биопленки по степени связывания кристаллического фиолетового в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах [11]. Коэффициент биопленкообразования (КБ) рассчитывали как соотношение оптической плотности раствора кристаллического фиолетового, связавшегося с клетками микроорганизмов (опыт) к оптической плотности раствора в контроле. Положительным считали значения коэффициента более 1,1 у.е.

Статистическую обработку осуществляли с использованием параметрических методов. Достоверность выявленных различий оценивали с использованием критерия Стьюдента [1].

Результаты. При бактериологическом исследовании мочи показано, что в 59,5% случаев моча была стерильна, а в 40,5% случаев из мочи были выделены микроорганизмы, причем в 17,8% из них выделялись ассоциации бактерий. Показано, что в 30,5% случаев микроорганизмы были выделены из мочи, собранной как из почечной лоханки, так и из мочевого пузыря, в 3,9% случаев микроорганизмы выделялись только из мочи, собранной из почечной лоханки, а в 6,1% случаев – только из мочевого пузыря.

Далее был изучен видовой состав микроорганизмов, выделенных из мочи при мочекаменной болезни. Чаще выделялись *Pseudomonas spp.* (25,6%), *Escherichia spp.* (12,9%), *Alcaligenes spp.* (9,9%), *Enterobacter spp.* (9,9%) и виды *Klebsiella oxytoca* (11,4%) и *Morganella morganii* (8,5%). Реже выделялись представители родов *Staphylococcus spp.* (6,4%), *Citrobacter spp.* (3,5%), *Edwardsiella spp.* (3,5%) и виды *Serratia marcescens* (2,1%), *Aeromonas sobria* (2,1%), *Empedobacter brevis* (1,4%), *Moraxella osloensis* (1,4%), *Raoultella terrigena* (0,7%) и *Candida* (0,7%).

Род *Pseudomonas* был представлен видами *P. aeruginosa*, *P. mendocina*, *P. putida* и *P. stutzeri*, причем чаще всех встречался вид *P. aeruginosa* (в 77,7% случаев). Из рода *Escherichia* было выделено два вида – *E. coli* (94,5%) и *E. vulneris* (5,5%), при этом последний был выделен только из мочевого пузыря. Род *Alcaligenes* был представлен видами *A. plechaudii*, *A. xylosoxidans* и *A. faecalis*, показано, что виды *A. xylosoxidans* и *A. faecalis* встречались чаще (в 35,7% и 50% случаев соответственно). Среди энтеробактерий *Enterobacter* были выделены виды *E. aerogenes* (42,9%), *E. cloacae* (50%) и *E. pyrinus* (7,1%), причем последний был выделен только из полости почки. Род *Staphylococcus* был представлен видами *S. aureus* (77,7%) и *S. epidermidis* (22,3%). Род *Citrobacter* был представлен видами *C. murlinae* (40%) и *C. koseri* (60%). Среди энтеробактерий *Edwardsiella* выделялись виды *E. hoshinae* (60%) и *E. ictaluri* (40%).

Отмечено, что 55,5% *Pseudomonas spp.* и *Escherichia spp.* было выделено из лоханочной мочи, а 44,5% - из мочи, собранной из мочевого пузыря. *K. oxytoca* в 56,3% случаев выделялась из мочи, собранной из почечной лоханки, а в 43,7% случаев – из мочевого пузыря. *Alcaligenes spp.* в 42,9% случаев выделялись из почечной лоханки, а в 57,1% - из мочевого пузыря. Представители рода *Enterobacter* в 57,1% случаев выделялись из мочи, собранной из почечной лоханки, а в 42,9% - из мочевого пузыря. Энтеробактерии *M. morganii* в 33,4% случаев были выделены из мочи, собранной из почечной лоханки, а в 66,6% - из мочевого пузыря. В 44,4% случаев стафилококки выделялись из мочи, собранной из полости почки, а в 55,6% - из мочевого пузыря. Энтеробактерии *Citrobacter spp.* и *Edwardsiella spp.* в 40% случаев выделялись из мочи, собранной из полости почки, а в 60% случаев – из мочевого пузыря. Энтеробактерии *S. marcescens* и неферментирующие бактерии *A. sobria* в 33,3% случаев выделялись из мочи, собранной из почечной лоханки, а в 66,7% - из мочевого пузыря. 50% неферментирующих бактерий *E. brevis* и *M. osloensis* были выделены из почечной лоханки, и 50% - из мочевого пузыря. Энтеробактерии *R. terrigena* и *Candida* были выделены только из мочи, собранной из почечной лоханки.

На следующем этапе была изучена способность выделенных микроорганизмов формировать биопленки.

Показано, что 70,6% *Pseudomonas spp.*, выделенных из полости почки, и 66,6% *Pseudomonas spp.*, выделенных из мочевого пузыря, были способны образовывать биопленки, КБ составил $1,4 \pm 0,2$ у.е. и $1,4 \pm 0,06$ у.е., соответственно.

50% *E. coli*, выделенных из полости почки, были способны к пленкообразованию, КБ составил $1,3 \pm 0,07$ у.е., 71,4% *Escherichia spp.*, выделенных из мочевого пузыря, формировали биопленки, КБ оказался выше и составил $1,5 \pm 0,2$ у.е.

Отмечено, что 67% изолятов *K. oxytoca*, выделенных из почечной лоханки, и 83,3% изолятов клебсиелл, выделенных из мочевого пузыря, были способны к биопленкообразованию, причем КБ был одинаковым ($1,3 \pm 0,06$ у.е. и $1,3 \pm 0,08$ у.е., соответственно).

Лишь 17% неферментирующих бактерий *Alcaligenes spp.*, выделенных из мочи, собранной из полости почки, были способны к биопленкообразованию с КБ равным $1,4 \pm 0,01$ у.е., тогда как 50% изолятов, выделенных из мочевого пузыря, формировали пленки с КБ равным $1,3 \pm 0,02$ у.е.

Представители рода *Enterobacter*, выделенные из лоханочной мочи, в 87,5% случаев были способны образовывать биопленки, КБ был равен $1,4 \pm 0,1$ у.е., тогда как *Enterobacter spp.*, выделенные из мочи, собранной из мочевого пузыря, в 83,3% случаев формировали биопленки, КБ равен $1,6 \pm 0,27$ у.е.

Все изоляты *M. morgani*, выделенные из мочи, собранной из полости почки, формировали пленки, КБ составил $1,4 \pm 0,07$ у.е., и только 50% энтеробактерий, выделенных из мочевого пузыря, были способны образовывать биопленки, но КБ оказался гораздо выше и составил $1,8 \pm 0,4$ у.е. ($p < 0,05$).

Представители рода *Staphylococcus*, *R. terrigena* и *Candida* не обладали способностью к биопленкообразованию.

50% *Citrobacter spp.*, выделенных из мочи, собранной из почечной лоханки, формировали пленки, КБ составил $1,6 \pm 0,02$ у.е., изоляты, выделенные из мочевого пузыря, в 66,6% случаев формировали биопленки, КБ равен $1,3 \pm 0,06$ у.е.

Все изоляты *Edwardsiella spp.*, выделенные из полости почки формировали биопленки, КБ составил $1,1 \pm 0,02$ у.е., энтеробактерии, выделенные из мочевого пузыря, в 66,6% случаев были способны к биопленкообразованию, КБ равен $1,5 \pm 0,2$ у.е. ($p < 0,05$).

Энтеробактерии *S. marcescens*, выделенные из полости почки, формировали пленки в 100% случаев, КБ составил $1,3 \pm 0,02$ у.е., изоляты, выделенные из мочевого пузыря, в 50% случаев были способны образовывать биопленки, КБ равен $1,4 \pm 0,06$ у.е.

Все изоляты *A. sobria* формировали биопленки. КБ у штаммов, выделенных из почечной лоханки, составил $1,3 \pm 0$ у.е., а у штаммов, выделенных из мочевого пузыря – $1,5 \pm 0,4$ у.е.

Все штаммы *E. brevis*, выделенные как из полости почки, так и из мочевого пузыря, были способны к биопленкообразованию, КБ составил $1,6 \pm 0,1$ у.е и $1,6 \pm 0,02$ у.е., соответственно.

Изоляты *M. osloensis*, выделенные из мочи, собранной из почечной лоханки, не обладали способностью к биопленкообразованию, тогда как штаммы, выделенные из мочевого пузыря, формировали биопленки в 100% случаев, КБ составил $1,6 \pm 0,02$ у.е.

Таким образом, в результате проведенной работы показано, что из мочи при мочекаменной болезни выделяется микрофлора, характеризующаяся широким видовым составом. Большая доля выделенных микроорганизмов приходится на представителей неферментирующих бактерий и энтеробактерий. Среди неферментирующих бактерий чаще всего выделялись представители родов *Pseudomonas spp.* и *Alcaligenes spp.*, среди энтеробактерий – представители рода *Escherichia spp.* и *K. oxytoca*. Показано, что из мочи, собранной из полости почки, чаще выделялись *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *K. oxytoca*, тогда как из мочевого пузыря – *Alcaligenes spp.* и *M. morgani*.

Установлено, что чаще пленкообразующей способностью обладали микроорганизмы, выделенные из мочи, собранной из мочевого пузыря – *Escherichia spp.*, *K. oxytoca*, *Alcaligenes spp.*, *Edwardsiella spp.*, а также чаще выделялись бактерии – *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *M. morgani*, *Edwardsiella spp.*, *A. sobria*, *M. osloensis* – у которых коэффициент биопленкообразования был выше, чем у изолятов, выделенных из лоханочной мочи.

В составе биопленок бактерии длительно сохраняются в организме хозяина и становятся устойчивыми к действию различных антибактериальных факторов [3]. В связи с этим полученные данные могут быть использованы для оптимизации терапии пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, а также внедрения методов, направленных на предотвращение формирования или разрушение уже сформированной биопленки.

Список литературы

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях - Ленинград: Медгиз, - 1962.
2. Биопленки патогенных бактерий и их роль в хронизации инфекционного процесса. Поиск средств борьбы с биопленками / Ю.М. Романов, Л.В. Диденко, Э.Р. Толордава и др. // Вестник РАМН - 2011. - №10. - С. 31-39.

3. Лагун Л.В., Атанасова Ю.В., Тапальский Д.В. Формирование микробных биопленок у возбудителей острого и хронического пиелонефрита // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии - 2013. - №3. - С. 18-23.
4. Микрофлора почечных камней при мочекаменной болезни и поиск средств борьбы с биопленками уропатогенных бактерий / Э.Р. Толордава, И.Г. Тиганова, Н.В. Алексеева и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии - 2012. - №4. - С. 56-62.
5. Образование биопленки бактериями *Salmonella enteric* (серовар *Typhimurium*) на желчных камнях *in vitro* / И.Г. Тиганова, Ю.М. Романова, С.И. Галкина и др. // Эпидемиология и санитария - 2009. - №15. - С. 22-26.
6. Роль инфекционного фактора в патогенезе уролитиаза / С.И. Сулейманов, З.А. Кадыров, В.Н. Истратов и др. // Клиническая и лабораторная диагностика - 2010. - №7. - С. 18-23.
7. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок / Т.А. Смирнова, Л.В. Диденко, Р.Р. Азизбемян и др. // Микробиология - 2010. - №4. - С. 1-12.
8. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilm – a common cause of persistent infections // Science. - 1999. - №284. - P. 318-322.
9. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces // Emerg. Infect. Dis. - 2002. - №8. - P. 1-20.
10. Infection and urinary lithiasis / F. Bruyere, O. Traxer, C. Saussine, E. Lechevallier // Expert Opin. Biol. Ther. - 2008. - №8. - P. 1159-1166.
11. Merrit J.H., Kadouri D.E., O'Toole G.A. Growing and analyzing static biofilms // Curr. Protoc. Microbiol. - 2000. - №1.

© Пашкова Т.М., Пешкова Ю.И., 2016

УДК 616.911

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЗИКА

Пелешок С.А., Болехан В.Н., Усанкин И.С.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,
г. Санкт-Петербург, Россия

Инфекция, вызванная вирусом Зика (ИВВЗ) регистрируется в виде вспышек и отдельных случаев в 13 странах Северной и Южной Америки. В Бразилии по неофициальным данным инфицировано около миллиона

жителей. Развитие индустрии туризма и регистрация завозных случаев в последнее время в Швеции, Дании, Испании, Китае, Финляндии и в феврале 2016 г. в России, а также наличие возможного ареала обитания переносчиков ИВВЗ (комаров рода *Aedes*) на юге России свидетельствует о возможном повторном завозе и полностью не исключает появление случаев передачи инфекции в РФ [4]. Опасность инфекции связана с выявлением в Бразилии и Полинезии в 2015 г. связи между обнаружением в околоплодных водах вируса Зика и микроцефалией у новорожденных.

Работа посвящена выявлению клинико-эпидемиологических особенностей ИВВЗ в современных условиях.

Проведенный анализ зарубежных научных публикаций об ИВВЗ с 2014 по 2016 гг. показал, что вирус Зика (ВЗ, ZIKV), переносимый комарами, впервые обнаружен у приматов в 1947 г. и выявлен у человека в 1952 г. в Уганде. Зарегистрированы вспышки болезни в Тихоокеанском регионе (на острове Яп в 2007 г. и Французской Полинезии в 2013 г.), а в 2015 г. – в Западной Африке (Кабо-Верде) и Южной Америке (Бразилия и Колумбия) [3, 9, 12].

Возбудитель – РНК-содержащий флавивирус, родственный с вирусами желтой лихорадки, лихорадки Денге, Западного Нила и японского энцефалита. ВЗ содержит 10794 нуклеотидов, кодирующих 3419 аминокислотных последовательностей. У ВЗ выявлено существование только одного серотипа [3].

Во внешней среде вирус неустойчив, инактивируется при нагревании свыше 60°C, а также при ультрафиолетовом облучении. Обеззараживается 70° спиртом, эфиром, раствором перманганата калия [8].

Основной источник инфекции – больной человек или носитель вируса. ВЗ обнаруживается в крови человека с 1 по 11 сут заболевания. Предполагаемый основной резервуар инфекции – приматы и грызуны. Заражение макак-резус в эксперименте сопровождается временной пирексией. ВЗ выделяется из сыворотки зараженной обезьяны через 9 сут. У молодых мышей, инфицированных ВЗ, при гистологическом исследовании выявляются дегенерация нейронов, клеточная инфильтрация и размягчение в головном мозге [3, 4].

Путь передачи ВЗ – трансмиссивный. Переносчики – комары рода *Aedes*. ВЗ был обнаружен у комаров *Ae. aegypti*, *Ae. africanus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vittatus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. furcifer* и *Ae. albopictus*. При сопутствующих арбовирусных инфекциях (денге, чикунгунья) переносчиками чаще всего являются *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*. В последние годы комары рода *Aedes* обнаружены в новых областях, таких как Северная и Южная Америке (*Ae. egypti* и *Ae. albopictus*), так и Европе (*Ae. albopictus*), будучи причастными к передаче арбовирусов. Достоверных научных данных о существовании полового пути передачи или через

переливание крови нет. Однако имеются публикации о выделении ВЗ из спермы у пациента из Французской Полинезии, о случаях нетрансмиссивной, вероятно, сексуальной, передачи у людей в США и о случаях передачи при переливании донорской крови [9].

Патогенез. Передаваемые комарами флавивirusы первоначально реплицируются в дендритных клетках вблизи места инвазии, затем распространяются в лимфатические узлы и кровоток. Флавивиральная репликация происходит в цитоплазме клеток и вызывает образование мембранных везикул внутри просвета эндоплазматического ретикулаума (ЭПР). Мембранные перестройки обусловлены вирусными белками. Они не только вызывают изменения в белковом составе мембраны ЭПР, но и в содержании липидов. Образование комплекса репликации связано с экспрессией гидрофобных трансмембранных неструктурных белков, которые участвуют в мембранном ремоделировании. Вновь синтезированные вирусные геномы заключаются в вирионы, которые собираются в ЭПР, а затем переносятся через комплекс Гольджи путём секреции и накапливаются до высвобождения из инфицированной клетки. У заражённых ВЗ развивается полифункциональная активация иммунитета во время острой фазы инфекции, сопровождаемая повышением профилей цитокинов, связанных с Th1 (ИЛ-2), Th2 (ИЛ-4, ИЛ-13), Th17 (ИЛ-17), а также Th9 (ИЛ-9) ответа. Тропность ВЗ к фибробластам кожи человека подтверждена с использованием нейтрализующих антител и определением вирусной РНК в них [2, 7, 11].

Клиника. Инкубационный период, вероятно, составляет несколько суток. У 80% людей, инфицированных ВЗ, течение заболевания бессимптомное. Болезнь протекает обычно легко и характеризуется острым началом, лихорадкой, пятнисто-папулезной сыпью, артралгией или конъюнктивитом с длительностью от нескольких дней до 1 недели. В Италии завозные случаи, кроме того, сопровождались отеками и увеличением подмышечных и паховых лимфатических узлов, а также лейкопенией с моноцитозом и тромбоцитопенией. Реже у больных наблюдалось недомогание, озноб, головная боль в периорбитальной области, боли в мышцах. Артралгия не сопровождалась необратимыми повреждениями суставов. Случаи тяжелого заболевания, требующие госпитализации, и летальность редки [3, 7, 9].

Специфическим поражением при внутриутробном поражении плода у инфицированных беременных женщин считается микроцефалия и образование внутричерепных кальцификатов. При ультразвуковом исследовании в третьем триместре беременности выявляются аномалии мозга плода. При оценке младенца на возможность врожденного инфицирования ВЗ микроцефалия определяется как уменьшение на 30-35%

окципитофронтальной окружности по сравнению со стандартными диаграммами роста [10, 13].

Диагностические исследования на ИВВЗ включают ОТ-ПЦР на вирусную РНК, а также ИФА на IgM и реакцию нейтрализации на антитела к ВЗ. IgM к ВЗ обнаруживаются в течение первых 3-5 сут. после начала болезни. Нейтрализующие антитела обычно развиваются уже на 5 сут. после начала болезни. ПЦР-тестами вирусная РНК обнаруживается в крови больного менее чем через 10 сут. после начала болезни. Диагностическое тестирование на флавивирусные инфекции должно включать исследование сыворотки, собранной в период острой фазы, как можно раньше после начала заболевания и во втором образце, собранном через 2-3 недели после первого [5, 9, 10].

Лечение патогенетическое. Вакцина в настоящее время еще не разработана [9, 12].

Профилактические и противоэпидемические мероприятия такие же, как и при других арбовирусных инфекциях [9].

Основным способом предупредить врожденную ИВВЗ является предотвращение инфицирования матери, избегание территорий, где продолжается передача ВЗ (27 стран Североамериканского, Южноамериканского и Азиатско-Тихоокеанского регионов), а также строгое соблюдение мер по предупреждению укусов комаров [1]. Для проведения санитарно-просветительных мероприятий и разъяснительной работы может быть использована оперативно обновляемая информация об ИВВЗ в Интернете (<http://www.cdc.gov/zika>; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/ru/>) [9, 11].

Заключение. Выявление особенностей клинико-эпидемиологических проявлений ИВВЗ дает информацию о поиске возможностей предупреждения заболевания и предполагаемым отрицательным последствиям заражения для новорожденных. Многие данные об ИВВЗ, в том числе о резервуаре инфекции, длительности инкубационного периода и т.д., еще подлежат уточнению.

Список литературы

1. О мерах по недопущению распространения на территории Российской Федерации лихорадки Зика / Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 10 февраля 2016 года №14. (Зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2016 №41071).
2. Blázquez A.-B. et al. Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy // *Front. Microbiol.* - 2014. - №5. - P. 266.
3. Edward B. Hayes Zika Virus Outside Africa // *Emerg. Infect. Dis.* - 2009. - Vol.15, №9. - P. 1347–1350.

4. Enserink M. An obscure mosquito-borne disease goes global // Science. - 2015. - Vol.350, issue 6264. - P. 1012-1013.
5. Fauci A.S., Morens D.M. Zika Virus in the Americas - Yet. Another. Arbovirus Threat // The New England Journal of Medicine - 2016. - №374. - P. 601-604.
6. Guilherme A. et al. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil // J. Clin. Virol. - 2016. - №74. - P. 1-3.
7. Hamel R. et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells // J. Virol. - 2015. - Vol.89, - №17. - P. 8880-8896.
8. Maite A. et al. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination // Transfusion - 2016. - Vol.56, - №1. - P. 33-40.
9. Marcondes C.B. et al. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by Aedes (Stegomyia) mosquitoes // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. - 2015.
10. Staples J.E. et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. - 2016. - Vol.65, №3. - P. 63-67.
11. Tappe D. et al. Cytokine kinetics of Zika virus-infected patients from acute to convalescent phase // Med. Microbiol. Immunol. - 2015. - №24. UNICEF Press centre. As Zika spreads.
12. UNICEF works to help keep communities. Available at: <http://www.safe.unicef.org>.
13. Vogel G. A race to explain Brazil's spike in birth defects // Science. - 2016. - Vol.351, issue 6269. - P. 110-111.

© Пелешок С.А., Болехан В.Н., Усанкин И.С., 2016

УДК 616.9-053.2:314.4(470.345)

САЛЬМОНЕЛЛЁЗ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В МОРДОВИИ

Петров О.И., Письмарова Е.В., Гаджиева А.М.

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
г. Саранск, Россия

Введение. В структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) за последние несколько лет в Республике Мордовия (РМ) произошли заметные перемены [6, 8]. Так, практически перестала регистрироваться

заболеваемость дизентерией, но заметно выросло количество вирусных диарейных инфекций [7]. В тоже время, несмотря на очевидные успехи в борьбе с ОКИ у детей, не теряет своей актуальности заболеваемость сальмонеллёзом [4]. Этой проблематике посвящено немало публикаций, но по-прежнему так и остаются неразрешёнными многие вопросы диагностики, лечения и профилактики [1, 2, 3].

Регистрация сальмонеллёза в Республике Мордовия (РМ), в последние годы, заметно превышала общероссийские показатели (до 84,8 на 100 тыс. нас.) [8]. Так, в 2010 году, когда отмечались максимальные значения заболеваемости за последние 10 лет, было зарегистрировано более 700 подтверждённых случаев [6]. В современных условиях сальмонеллёз уступает пальму первенства по числу случаев у детей только вирусным диарейам [5]. Сегодня, среди подтверждаемых лабораторно бактериальных ОКИ, как у детей, так и у взрослых, в Мордовии сальмонеллёз занимает ведущее место [6] и, кроме того, в 2015 году был отмечен рост числа зарегистрированных случаев, по сравнению с 2014 годом, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы. Был проведён сравнительный анализ заболеваемости сальмонеллёзом за последние 10 лет в Мордовии по данным ГБУЗ РМ «Республиканской инфекционной клинической больницы» (РИКБ), для уточнения характерных особенностей данной инфекции в современных условиях у детей. Проанализированы эпидемиологические и клинические особенности сальмонеллёза в республике.

Результаты исследования. В РМ в структуре инфекционной заболеваемости у детей ОКИ занимают более 30% и уступают по численности только ОРВИ, которые превышают кишечную заболеваемость всего лишь на 10%. За последние 3 года наметился рост заболеваемости ОКИ у детей с 1346 случаев в 2013 году по данным детского кишечного отделения ГБУЗ РМ «РИКБ», до 1922 случаев – в 2015 году. Среди различных причин ростом отметились такие инфекции как ротавирусные гастроэнтериты и сальмонеллёз. Число последнего выросло с 55 случаев в 2014 году до 69 в 2015 году и составило 3,5%.

Сальмонеллёзом чаще болели дети до 3-х лет, удельная доля которых среди заболевших составляла 75%. Основная масса пациентов принадлежала к категории неорганизованных детей. Отмечалась отчётливая весенне-летняя сезонность – высокие значения заболеваемости регистрировались с апреля по июль, с пиком – в мае и минимальными значениями в октябре-декабре, хотя заболеваемость сальмонеллёзом и регистрировалась в течение всего года. Наличие контакта с больным острыми кишечными инфекциями установлено только в 5% случаев. Госпитализация происходила чаще в первые 3-е суток болезни (91,6%), а средняя продолжительность лечения в стационаре составила 15 дней.

Чаще при сальмонеллёзе регистрировались клинические синдромы гастроэнтерита и гастроэнтероколита (до 80,2%). Наиболее типичными проявлениями были – лихорадка в пределах 38 – 39,5°C и частый разжиженный стул от 3 до 10 раз за сутки. Из гематологических показателей воспаления наиболее постоянным был относительный нейтрофилёз (90%). Бактериологически установлено наличие сальмонелл enteritidis в 56 случаях, что составило 81% от всех выявленных случаев, stenley – 1 случай, nevport – 4 случая, typhimurium – 4 случая, virchow – 3 случая, сальмонеллы редких групп – в 1 случае.

Выводы. Сальмонеллёз остаётся актуальной проблемой острой кишечной заболеваемости у детей в РМ. Наметился рост ОКИ в целом и среди прочих причин, выросла и заболеваемость сальмонеллёзом, что можно рассматривать как фактор ухудшения эпидемиологической ситуации. В более чем 80% случаев заболеваемость обусловлена вариантом сальмонелл типа enteritidis.

Список литературы

1. Заплутанов В.А. Романцов М.Г., Тихонова Е.О., Альмяшева Р.З., Ляпина Е.П., Павелкина В.Ф., Шульдяков А.А. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии // Антибиотики и химиотерапия – 2012. – №9-10. – С. 17–24.
2. Павелкина В.Ф. Патогенетическое обоснование и эффективность антиоксидантной терапии при сальмонеллезе // Вестник новых медицинских технологий – 2008. – Т.ХV, №3. – С. 110–113.
3. Павелкина В.Ф., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение активации перекисного окисления липидов у больных сальмонеллезом и пути его коррекции // Инфекционные болезни – 2008. – Т.6, №4. – С. 32–36.
4. Петров О.И. Сальмонеллёзная инфекция у детей: учебное пособие – Саранск: «Полиграф», - 2013. – 60 с.
5. Петров О.И., Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Алферина Е.Н., Игнатъев В.Н. Особенности острых кишечных инфекций у детей в Мордовии // Журнал инфектологии – 2011. – Т.3, №3. – С. 85–86.
6. Петров О.И., Гаджиева А.М. Состояние заболеваемости острыми кишечными инфекциями у детей в Республике Мордовия // Научный альманах – 2015. – №11-4 (13). – С. 118–120.
7. Петров О.И., Юрчёнкова Е.В. Норовирусная инфекция // Журнал инфекционной патологии – 2013. – Т.20, №1-4. – С. 159.
8. Петров О.И., Юрчёнкова Е.В., Болушева В.В. Острые кишечные инфекции: заболеваемость в Республике Мордовия // Инфекционные болезни - 2015. – Т.13. – С. 266.

© Петров О.И., Письмарова Е.В., Гаджиева А.М., 2016

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Пешков В.Н., Бурганова А.Н., Просвиркина Т.Д., Куватова Н.Д.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

В последние годы наметилась четкая тенденция активизации энтеровирусную инфекцию (ЭВИ) в мире, о чем свидетельствуют постоянно регистрируемые в разных странах эпидемиологические подъемы заболеваемости и вспышки [1]. География ЭВИ чрезвычайно широка и охватывает все страны мира, в том числе и наш регион. Многообразие патогенных для человека энтеровирусов в сочетании с клиническим полиморфизмом энтеровирусных неполиомиелитных инфекций определяют сложность и своеобразие в изучении клиники и эпидемиологии объединенной группы болезней. Широкое распространение среди населения и объектов внешней среды, а также высокая восприимчивость к заражению и двойной механизм заражения (воздушно-капельный и фекально-оральный) делают ЭВИ эпидемически значимым заболеванием [1, 2, 3]. Значительный рост заболеваемости ЭВИ в последние годы на территории РФ и РБ подчеркивает актуальность заболевания [4]. Использование генно-молекулярного метода лабораторной диагностики (ПЦР) в клинической практике позволяет более избирательно изучать клинику и эпидемиологию данной инфекции.

Цель работы - представить клинко-лабораторную характеристику энтеровирусной инфекции по материалам ИКБ №4 г. Уфы за 2013 год.

Всего обследовано 59 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Диагноз подтверждался в ПЦР с помощью выделения ДНК вируса из слизи носоглотки (53 больных) и испражнений (56 больных) в первые дни с момента поступления в стационар (на 2-5 сутки болезни). В обследуемой группе девочки составили 53,4%, мальчики - 46,6%.

Результаты и обсуждение. Нами проанализированы медицинские карты 59 больных, находившихся на стационарном лечении в диагностическом отделении №12 инфекционной клинической больницы №4 г. Уфы с июля по сентябрь 2013 года с диагнозом: Энтеровирусная инфекция. Пациенты были направлены в стационар в 8 (13,6%) случаях амбулаторно-поликлиническими учреждениями, в преобладающем большинстве случаев (45 больных) - скорой медицинской помощью и в 4 (7,1%) - другими лечебными учреждениями. Путем самообращения

госпитализировано 2 (3,4%) детей. Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре, у исследуемых пациентов составило $11,0 \pm 0,4$ дней.

Среди пациентов преобладали дети в возрасте от 1 года до 3 лет (40,6%), средний возраст составил $4,1 \pm 0,62$ года.

При анализе сроков госпитализации в стационар выяснилось, что большинство больных поступало в первые 3 дня болезни (69,5%), что было связано с острым развитием заболевания с выраженной интоксикации, высокой лихорадки.

Среди различных клинических вариантов течения энтеровирусных инфекций чаще регистрировались смешанные формы заболевания с преобладанием у 22 (37,3%) больных синдрома герпангины и везикулезного стоматита, у 12 (20,3%) - афтозного стоматита, у 24 (40,7%) – синдрома диареи, у одного ребенка развивался серозный менингит (1,7%). Преобладали среднетяжелые формы болезни – 34 случая (57,6%), легкая форма заболевания регистрировалась у 24 пациентов (40,7%) и в одном случае наблюдалось тяжелое течение болезни с развитием энтеровирусного серозного менингита (1,7%).

Анализ клинических особенностей ЭВИ у анализируемых больных позволил выделить следующие характерные синдромы: общетоксический, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, синдром гастроэнтерита [3, 4].

У всех детей заболевание начиналось остро, с повышения температуры тела от $37,5^{\circ}\text{C}$ до $40,2^{\circ}\text{C}$ (в среднем $38,2^{\circ}\text{C} \pm 0,1$), появления общей слабости, головных болей, снижения аппетита. Повышенная температура тела сохранялась в течение 2-3 дней. У 45 больных с первых дней заболевания отмечалась диарея, затем присоединялась рвота.

Характерная клиническая картина герпетической ангины, везикулезно-афтозного стоматита наблюдалась у преобладающего большинства пациентов (91,5%). При этом на фоне симптомов интоксикации больные дети жаловались на боль и жжение в горле, затруднение при глотании. При объективном осмотре ротоглотки наблюдалась гиперемия слизистой оболочки мягкого неба, язычка, мелкие папулы, везикулы с серозным содержимым, эрозии, покрытые сероватым налетом, которые заживали на 4-6 день без дефекта слизистой оболочки. У половины больных регистрировалась гипертрофия миндалин и увеличение шейных групп лимфатических узлов [3]. Одновременно с повышением температуры в 45 случаях (76%) развивалась водянистая диарея, с частотой стула от 2 до 5 раз в сутки в течение 5-6 дней. У 26 пациентов определялась гепатомегалия (44%), биохимических отклонений не было.

У больного с серозным менингитом наблюдалось острое начало заболевания, повышение температуры тела до $39,7^{\circ}\text{C}$, головные боли,

многократная рвота. Симптомы интоксикации сохранялись в течение 6 дней, рвота прекратилась на 2-й день после люмбальной пункции. При осмотре выявлены менингеальные симптомы, которые сохранялись в течение 7 дней. С лечебной и диагностической целью проводилась люмбальная пункция, жидкость вытекала частыми каплями. Выявлен лимфоцитарный цитоз (150 клеток/мкл), содержание белка и глюкозы в ликворе были в пределах нормы.

Всем больным с целью подтверждения диагноза ЭВИ проводилось ПЦР – исследование слизи из носоглотки и испражнений. Забор материала проводился в первые часы с момента поступления в стационар. При генно-молекулярном исследовании клинического материала ДНК энтеровирусов верифицировался в слизи из носоглотки у 54 (91,5%) и в испражнениях у 56 (94,9%) больных [2, 3].

В общем анализе крови у 36 детей (61%) отмечался лейкоцитоз от $9,4 \times 10^9/\text{л}$ до $21,8 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем, $12,6 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$), в 2 случаях - лейкопения до $2,3 \times 10^9/\text{л}$. В $\frac{1}{3}$ случаев регистрировалась умеренная анемия, при этом гемоглобин крови снижался до 91 г/л, количество эритроцитов - до $3,83 \times 10^{12}/\text{л}$. В 20 случаях в разгар болезни определялось ускорение СОЭ до 37 мм/час. В общем анализе мочи у 11 пациентов (18,4%) отмечался белок до 0,26 г/л и лейкоциты до 10 в поле зрения. Проводилось бактериологическое исследование мазков из ротоглотки на флору у всех детей, при этом у 11 пациентов (18,6%) выделен *Str. Pyogenes* и у 6 - *Str. Pneumoniae* в высокой концентрации ($10^6/\text{мкл}$ и выше), у 3 – *Kl. Pneumoniae* и *Str. Anginosus* обнаружены, в 2 – *Str. Mitis* и 1 случае - *St. Aureus*. При исследовании чувствительности выделенной бактериальной микрофлоры к различным антибиотикам, их антибиотикограммы оказались сопоставимыми. У половины пациентов выделенная культура возбудителей была устойчивой к оксацилину, гентамицину, ко-тримоксазолу и пенициллину. Бактериологический анализ испражнений проводился у 32 больных, при этом патогенная микрофлора не выделена. При копрологическом исследовании испражнений у этих детей выявлялись признаки мальабсорбции: непереваренная клетчатка, жирные кислоты, мышечные волокна, нейтральные жиры, вне- и внутриклеточный крахмал.

Больным назначалось комплексное лечение. Проводилась инфузионная дезинтоксикационная терапия в первые 1-3 дня глюкозо-солевыми растворами (5-10% раствор глюкозы, трисоль, ацесоль, дисоль) в объеме от 200 до 400 мл.

Всем детям назначалась этиотропная терапия энтеровирусной инфекции. С этой целью использовались препараты α – интерферона (ИФН) в виде ректальных свечей (Виферон по 150 тыс. МЕ) и в виде капель эндоназально (Гриппферон по 100 тыс. МЕ/мл). Виферон применялся по 1 свече 2 раза в день (34 ребенка), Гриппферон по 2-5 капель в каждый

носовой ход 4-5 раз в день (25 детей), курс лечения обоими препаратами составил от 5 до 12 дней.

Учитывая острое начало болезни, высокую лихорадку, возраст, многим детям (84,7%) назначалась антибиотикотерапия препаратами цефалоспоринового ряда (цефазолин, цефтриаксон) в возрастной дозировке, в течение 5-7 дней. В 6 случаях в разгар болезни на фоне выраженной интоксикации применялись глюкокортикостероиды в течение 1-3 дней (дексаметазон по 4-8 мг в сутки).

Проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, включавшая энтеросорбенты, ферментные препараты, витамины, антиоксиданты, смазмолитики, эубиотики. Для местного лечения слизистой ротоглотки использовались растворы антисептиков (фурациллина, мирамистина), для улучшения регенерации эрозий – холесал, винилин и другие.

Выводы.

1. Среди больных энтеровирусной инфекцией преобладали дети в возрасте от 1 года до 3 лет.
2. Основными клиническими проявлениями смешанных форм энтеровирусной инфекции были синдромы интоксикации, герпангины, афтозного стоматита, гастроэнтерита.
3. Диагноз ЭВИ у всех анализированных больных подтверждался в ПЦР.
4. Всем пациентам назначалась этиотропная терапия препаратами α – ИФН.

Список литературы

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2012. – С. 671-701.
2. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина, В.В. Васильева, К.В. Жданова - СПб. :Фолиант - 2013, - 1040 с.
3. Инфекционные болезни у детей / под ред. В.Н. Тимченко - СПб; - 2006. - 576 с.
4. Хасанова Г.М., Камаева З.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Кучимова Н.А., Рожкова Е.В., Тутьельян А.В. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Республике Башкортостан: Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням - 2014. - С. 329.

© Пешков В.Н., Бурганова А.Н., Просвиркина Т.Д., Куватова Н.Д., 2016

НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИОЗЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Плотникова О.А.², Мавзютов А.Р.¹

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа; Россия

²ГБУЗ РКПТД Белорецкий филиал, г. Белорецк; Россия

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора на основании данных, предоставленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД, общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г., достигло 1006388 человек (по предварительным данным на 03.02.2016 г.). Из них 212579 человек умерло по разным причинам, в т.ч. 27564 - в 2015 году, что на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г. Таким образом эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжает ухудшаться.

Частой причиной неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных являются СПИД-индикаторные заболевания, в частности туберкулез и нетуберкулезные микобактериозы [1].

Относительно туберкулеза ситуация в целом находится под контролем соответствующих служб, тогда как клинико-эпидемиологические аспекты нетуберкулезных микобактериозов до настоящего времени продолжают оставаться недостаточно разработанными. В определённой степени это связано с тем, что нетуберкулезные микобактерии (НТМ) представляют собой гетерогенную группу, включающую порядка 169 видов микобактерий, основным природным резервуаром которых являются почва, вода, дикие и домашние животные. Их выявление в клинических образцах нередко расценивается как контаминация и не учитывается должным образом [2, 3]. Однако в последние годы все больше данных за то, что микобактерии, сгруппированные как *Mycobacterium Avium complex* (MAC) имеют существенно большее клиническое значение, нежели сапрофиты, в особенности для ВИЧ-инфицированных пациентов [5-8; 10].

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования явилась характеристика клинико-рентгенологических особенностей течения микобактериозов у ВИЧ-инфицированных для повышения настороженности соответствующих специалистов в отношении указанных инфекций.

Материалы и методы. Нами было обследовано 20 больных, направленных в ГБУЗ РКПТД Белорецкий филиал, с подозрением на

туберкулез, или же с уже установленным диагнозом и клинически значимой иммуносупрессией – ВИЧ инфекцией.

Клинически подозрение на нетуберкулезный микобактериоз возникало при наличии следующих критериев:

Клинические – симптоматика поражения легких, очаговые или полостные изменения на R-грамме, мультифокальные бронхоэктазы в сочетании с множественными мелкими очагами по данным компьютерной томографии, обоснованное исключение иных диагнозов.

Микробиологические - два и более положительных результата в ходе культурального исследования мокроты на нетуберкулезные микобактерии или хотя бы один положительный результат бактериологического исследования на нетуберкулезные микобактерии на бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов; специфические гистопатологические изменения в биоптатах трахеобронхиального или легочного происхождения (гранулематозное воспаление, выявление кислотоустойчивых микобактерий)

Результаты и обсуждение. В соответствии с вышеизложенными критериями в группу наблюдения было включено 20 пациентов, среди которых преобладали мужчины (85%) в возрасте от 29 до 58 лет. В 80% случаев пациенты жаловались на длительную, в течение нескольких месяцев лихорадку, в 60% - на снижение массы тела, в 30% - на боль в области грудной клетки и кровь в мокроте (20%).

Рентгенологически были выявлены изменения, характерные для туберкулеза. Однако у части больных обнаруживались одиночные тонкостенные каверны, без следов бронхогенной диссеминации, с незначительной инфильтрацией прилежащих тканей. Отмечались множественные локальные бронхоэктазы и каверны в верхнедолевых сегментах легкого.

В специальной литературе наиболее представлены данные о роли в качестве основных возбудителей нетуберкулезных микобактериозов *Mycobacterium avium* - complex (*M. avium* и *M. intracellulare*). Полагают, что колонизация указанными микроорганизмами респираторного тракта преимущественно связана с медицинскими процедурами у иммуносупрессированных пациентов, патологический процесс имеет склонность к генерализации с поражением различных органов и тканей даже на ранних стадиях болезни. Первичный очаг локализован в легких, возбудитель нередко выявляется культуральным методом. Клинические, рентгенологические и морфологические изменения не имеют специфики и схожи с наблюдаемыми при туберкулезе [4].

В соответствии с классификацией поражений легких при нетуберкулезных заболеваниях, вызванных *Mycobacterium avium* - complex достоверно от туберкулеза удастся дифференцировать лишь первый тип

легочной патологии - свежая солитарная каверна, чаще тонкостенная с перикавитарной инфильтрацией или казеозными изменениями.

Тогда как поражения 2 типа - склеротически измененная каверна и 3 тип – каверны с фиброзно кавернозными изменениями от туберкулезного поражения отличить сложно [9]

Согласно полученным нами данным при нетуберкулезном микобактериозе рентгенологически в 5 случаях выявлены полостные и фокусные образования, в 7 - изменения плевральных листков (рис. 1), в 3 – кальцинаты (рис. 2), в 3 - грубая и ячеистая деформация легочного рисунка (рис. 3), в 2 - смещение корней легких, по 2 случая – гидроторакса и пневмосклероза (рис. 4).



Рисунок 1. Изменения плевральных листков при нетуберкулезном микобактериозе.

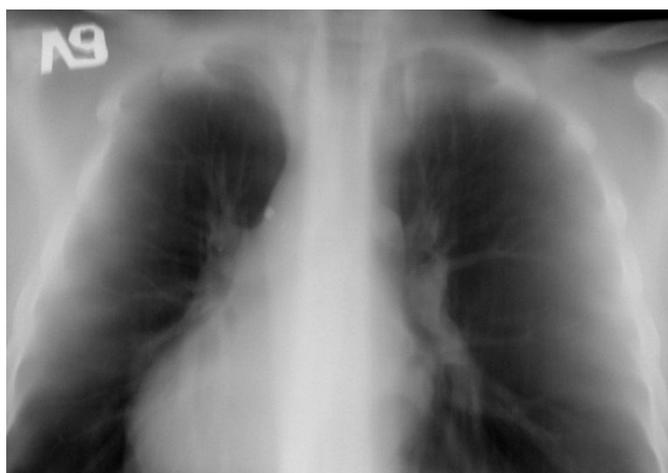


Рисунок 2. Кальцинаты при нетуберкулезном микобактериозе.



Рисунок 3. Грубая и ячеистая деформация легочного рисунка при нетуберкулезном микобактериозе.



Рисунок 4. Смещение корней легких, гидроторакс и пневмосклероз при нетуберкулезном микобактериозе.

Проведенные исследования свидетельствуют, что рентгенологические исследования поражений легких, вызванных НТМБ, не позволяют дифференцировать их от поражений легких, вызванных МБТ. Хотя на основании общепринятых критериев диагностики: многократное выделение НТМБ и клинических проявлений туберкулезоподобных заболеваний, следовало бы поставить диагноз - микобактериоз.

Список литературы

1. Benaton D.A., Goldin F.M. Nontuberculous mycobacteria in patients with human immunodeficiency virus infection // *Seminars Resp.Infect.* - 1996; - 11(4): - P. 285-300.
2. Campbell I., Drobniowski F., Novelli V., Ormerod P., Pozniak A. Management of opportunist mycobacterial infections: joint tuberculosis committee guidelines // *Thorax.* - 1999; - 55(2000): - P. 210–218.

3. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. - 1996; - 9: - P. 177–215.
4. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007; - 175: - P. 367-416.
5. Horsburgh C.R. Epidemiology of Mycobacterium avium complex. In: Korvick J.A., Benson C.A. Mycobacterium avium complex infection: Progress in Research and Treatment - New York, NY: Marcel Dekker. - 1996: - P. 1-22.
6. Jacob C.N., Henein S.S., Heurich A.E., Kamholz S. Nontuberculous Mycobacterial Infection of the Central Nervous System in Patients With AIDS // South Med J. - 1993; - 86: - P. 638–640.
7. Lawn S.D., Bekker L.G., Miller R.F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV infected individuals receiving antiretrovirals // Lancet Infect Dis. - 2005; - 5: - P. 361–373.
8. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. // Clin. Microbiol. Rev. - 2003; - 16: - P. 319-354.
9. Tsucamaura M. Characteristics of Mycobacterium avium-intracellulare complex // Kekkaku. - 1981; - 56(1): - P. 23-31.
10. Von Rhein C.F., Waddell R.D., Eaton T. et al. Isolation of Mycobacterium avium complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya // J.Clin.Microbiol. - 1993; - 12: - P. 3227-3230.

© Плотникова О.А., Мавзютов А.Р., 2016

УДК 616.98

РОЖА: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И СОВРЕМЕННАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Ратникова Л.И., Шип С.А., Дубовикова Т.А., Барсукова Д.Н.

ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет,
г. Челябинск, Россия

По данным последних лет заболеваемость рожей составляет 10-20 на 10000 взрослого населения РФ [16].

Согласно недавно проведенному исследованию по изучению уровня заболеваемости рожей с включением 39 лечебно-профилактических организаций г. Москвы с прикрепленным населением численностью 2220120 человек из 10 административных округов в период 2008-2012 гг. было установлено, что заболеваемость рожей с учетом гендерных особенностей составила у женщин 7,66 случая на 10000 населения, у мужчин - 4,32 на 10000 населения [4].

Клиническая картина рожа как варианта неинвазивной стрептококковой инфекции развивается остро с появления лихорадки, интоксикационного синдрома и возникновения в течение 1-2 суток характерного очага воспаления на коже и/или слизистой оболочке серозного или серозно-геморрагического характера. Важной особенностью рожи является склонность к хроническому, рецидивирующему течению [9, 14, 15].

Бета-гемолитический стрептококк группы А, чаще всего *Streptococcus pyogenes*, выступает наиболее частым встречаемым возбудителем рожи. Однако, при тяжелых, буллезных формах заболевания бактериологическое исследование очага воспаления позволяет выделить и другие микроорганизмы, в том числе *Staphylococcus aureus* [3, 10].

Патогенез развития воспаления при роже включает образование активных форм кислорода и интенсификацию свободнорадикального окисления различных биосубстратов [12, 13].

Одну из ключевых позиций в патогенезе развития рожи, как других патологических процессов, вызванных инфекционными агентами, занимает изменение нитроксидергического профиля и продукции биогенного оксида азота (NO), что также вносит свой вклад в избыточный уровень свободнорадикальных окислительных процессов в организме больного [6, 7].

В целом ряде исследований установлено, что изменения нитроксидергического профиля, а также активация свободнорадикального окисления лежат в основе патологических сдвигов в системе гемостаза, вследствие чего развивается внутрисосудистый (скрытый) гемолиз, служащий одной из основных причин развития ДВС-подобного синдрома при роже [2, 8, 11].

Дисбаланс цитокинового профиля также оказывает существенное влияние на развитие интоксикационного синдрома. Выявлено, что у больных рожей наблюдается гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-17А) и гипопродукция противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами. При рецидивирующем течении рожи отмечается гипопродукция противовоспалительного цитокина ИЛ-4 по сравнению с первичной рожей [1].

Следовательно, ведущее значение в патогенезе и клинике рожи как частного случая стрептококковых инфекционных заболеваний занимает сложный по своему патогенезу интоксикационный синдром. Составной частью интоксикационного синдрома является эндогенная интоксикация, которая является одновременно и составным компонентом синдрома системного воспалительного ответа [5].

Существующая проблема коррекции интоксикационного синдрома при роже требует более пристального изучения с целью разработки и внедрения новых, более эффективных схем терапии.

Цель. Целью настоящей работы явилось изучение современных клинических особенностей течения рожи в г. Челябинске, а также оценка клинической эффективности включения в состав патогенетической терапии пациентов с диагнозом «рожа» отечественного препарата «Реамберин».

Материалы и методы. С целью изучения клинических особенностей рожи в г. Челябинске было обследовано 115 больных, находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении городской клинической больницы №8 г. Челябинска в 2015 г.

С целью изучения клинической эффективности отечественного препарата «Реамберин» было сформировано две группы пациентов. Контрольная группа была представлена 131 больным, лечение которых включало общепринятую базисную терапию. Группа сравнения состояла из 124 больных, у которых общепринятая базисная терапия дополнялась включением в схему лечения препарата «Реамберин» в объеме 400 мл 1 раз в день, внутривенно, ежедневно, в течение 3 дней. Сравнимые группы были сопоставимы между собой по клиническим проявлениям заболевания и не отличались в отношении проводимой этиотропной и симптоматической терапии.

Используемый в группе сравнения больных рожей препарат «Реамберин» производится ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург, Россия. Основное действующее вещество - меглумина натрия сукцинат или янтарная кислота. Препарат «Реамберин» относится к фармакологической группе антигипоксантов и детоксикантов и широко используется в клинической практике при различных заболеваниях, сопровождающихся интоксикационным синдромом.

Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики. Для номинальных данных приведены абсолютные числа больных и выборочная оценка долей в процентах. Для каждого показателя проверялась статистическая гипотеза о нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данные, обработанные методами вариационной статистики, выражали в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), в случае распределения, отличного от нормального, данные выражали в

виде медианы значений (Me) с указанием межквартильного размаха (LQ-UQ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica for Windows».

Результаты и обсуждение. По результатам полученных данным распределение пациентов в зависимости от пола было следующим: 81 (70,4%) больных составили женщины, 34 (29,6%) - мужчины.

Возраст пациентов варьировал от 17 до 89 лет, LQ-UQ = 49-73 лет, средний возраст (Me) - 59 лет. Установлено, что 54 (47%) больных, т.е. каждый второй пациент, относится к возрастной группе 50-70 лет.

Распределение пациентов в зависимости от кратности заболевания: 71 (61,7%) больных поступали с первичной розей; 11 (9,6%) - имели повторный патологический процесс; 33 (28,7%) - рецидив.

Наиболее часто патологический процесс возникал на нижних конечностях - 76 (66,1%). Второе место по частоте занимает локализация воспаления на голове и лице - 22 (19,1%). Роза верхних конечностей наблюдалась у 10 (8,7%) больных.

Среди больных 72 (62,6%) имели локализованный тип воспаления, т.е. наблюдалось поражение одной анатомической области (например, голень); 40 (34,8%) случаев характеризовалось распространенной формой воспаления, занимающей две и более соседние анатомические локализации (например, стопа + голень); у 3 (2,6%) пациентов наблюдалась метастатическая форма, когда участки воспаления расположены на двух и более анатомических областях, но при этом они отделены друг от друга здоровыми тканями (например, роза обеих голеней).

Оценивая, характер местных изменений на коже было установлено, что эритематозная форма рожи наблюдалась в 68 (59,1%) случаев; эритематозно-буллезная - 12 (10,4%); эритематозно-геморрагическая - 20 (17,4%); буллезно-геморрагическая - 15 (13,0%).

Согласно полученным данным, 5 (4,3%) пациентов имели легкие проявления заболевания; 90 (78,3%) - признаки средней степени тяжести, 20 (17,4%) - тяжелое течение.

Было установлено, что среди изученной группы больных максимальное значение лихорадки составляло 40,3°C, LQ-UQ = 37,6-39,0°C, в среднем (Me) - 38,5°C.

Следующей задачей, решаемой в рамках исследования была оценка клинической эффективности отечественного препарата «Реамберин» в лечении больных розей в качестве средства патогенетической терапии.

Клиническую эффективность лечения оценивали по скорости регресса основных клинических проявлений заболевания. Было установлено, что у пациентов, получавших в составе комплексной терапии препарат «Реамберин», в сравнении с контрольной группой быстрее купировался синдром общей интоксикации (лихорадка): $4,87 \pm 0,19$ и

3,11±0,12 дней соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, быстрее исчезали локальные воспалительные проявления: эритема - 6,74±0,22 и 4,45±0,20 дней соответственно ($p < 0,05$); локальная болезненность в очаге воспаления - 6,79±0,37 и 5,02±0,25 дней соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Были установлены клинические особенности современного течения рожи.

Согласно результатам проведенного исследования женщины заболевают рожей в два раза чаще, чем мужчины: 70,4% - женщины, 29,6% - мужчины. Преобладающий возраст пациентов – зрелый или пожилой. Длительность госпитализации больных, особенно при тяжелом течении, может быть весьма значительной (до 27 койко-дней).

Рожа имеет высокую склонность к рецидивированию (28,7%). Преобладающей локализацией местных воспалительных изменений являются нижние конечности (66,1%). Распространённый характер патологического процесса наблюдается у значительной доли пациентов (34,8%). Каждый четвертый больной (23,4%) страдает буллезной формой рожи. Две трети пациентов (69,5%) переносят серозно-геморрагический характер воспаления. У каждого пятого госпитализируемого с диагнозом «рожа» (17,4%) болезнь протекает в тяжелой форме.

В поиске новых возможностей патогенетической терапии больных рожей была изучена клиническая эффективность отечественного препарата «Реамберин».

Установлено, что включение в комплексную терапию пациентов с диагнозом «рожа» препарата «Реамберин» ускоряет регресс клинической симптоматики и сокращает сроки выздоровления.

Таким образом, анализ клинических особенностей современного течения рожи как неинвазивной стрептококковой инфекции подтверждает её актуальность в медицинском, социальном и экономическом аспекте. Благодаря разработкам отечественной фармацевтической промышленности открыты новые возможности высоко эффективной патогенетической терапии в отношении пациентов, страдающих рожей.

Список литературы

1. Бекенова Н.Б. Содержание цитокинов у больных рожей / Н.Б. Бекенова, А.М. Гржибовский, Л.А. Муковозова // Наука и здравоохранение - 2015. - №6. - С. 55-66.

2. Дубовикова Т.А. Функциональные изменения в системе гемостаза при геморрагических формах рожи / Т.А. Дубовикова, Л.И. Ратникова, Д.Н. Барсукова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион - 2014. - №6. - С. 135-138.

3. Ермолаев В.Л. Дискуссионные вопросы классификации рожистого воспаления / В.Л. Ермолаев, А.В. Сталин, Е.П. Шурыгина // Уральский медицинский журнал - 2012. - №12 (104). - С. 81-85.
4. Еровиченков А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в г. Москве в последние годы / А.А. Еровиченков, Н.И. Брико, Н.А. Малышев и др. // Инфекционные болезни - 2015. - Т.13, №1. - С. 46-52.
5. Павелкина В.Ф. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии / В.Ф. Павелкина, А.А. Еровиченков, С.Г. Пак // Журнал инфектологии - 2012. - Т.4, №3. - С. 67-75.
6. Ратникова Л.И. Клинические проявления, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и особенности синтеза оксида азота у больных рожей / Л.И. Ратникова, С.А. Шип // Журнал инфектологии - 2011. - Т.3, №2. - С. 47-51.
7. Ратникова Л.И. Нитроксидергические процессы в развитии неинвазивного стрептококкоза / Л.И. Ратникова, С.А. Шип, Д.Н. Барсукова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион - 2014. - №5. - С. 132-134.
8. Ратникова Л.И. Продукция оксида азота у больных с геморрагическими формами рожи / Л.И. Ратникова, Т.А. Дубовикова // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2011. - №3. - С. 26-29.
9. Ратникова Л.И. Современные клинико-лабораторные и гендерные особенности рожи / Л.И. Ратникова, С.А. Шип // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2013. - №3. - С. 19-21.
10. Троицкий В.И. Разнообразие выявляемых возбудителей у больных рожей / В.И. Троицкий, А.А. Еровиченков, С.А. Потекаева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2015. - Т.20, №2. - С. 34-37.
11. Фокина Е.Г. Нужна ли анти тромботическая терапия при роже? / Е.Г. Фокина, О.С. Астрина, Н.И. Алешина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы - 2015. - №5. - С. 33-43.
12. Шип С.А. Значение процессов липопероксидации в развитии местных воспалительных изменений при роже / С.А. Шип, М.К. Беспалова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион - 2014. - №3. - С. 121-127.
13. Шип С.А. Клинические проявления и процессы липопероксидации у больных рожей / С.А. Шип, Л.И. Ратникова // Российский медицинский журнал - 2011. - №6. - С. 37-39.
14. Шип С.А. Особенности синтеза оксида азота и состояние процессов свободнорадикального окисления у больных рожей: дис. ... канд. мед. наук / С.А. Шип - Москва, - 2012. - 188 с.
15. Шип С.А. Рожа как вариант неинвазивной стрептококковой инфекции: клинические аспекты / С.А. Шип, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион - 2014. - №2. - С. 132-142.

16. Эволюция стрептококковой инфекции: руководство для врачей / под ред. В.В. Левановича, В.Н. Тимченко - Санкт-Петербург: СпецЛит, - 2015. - 495 с.

© Ратникова Л.И., Шип С.А., Дубовикова Т.А., Барсукова Д.Н., 2016

УДК 616.36-002-073.4

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В, С И АЛКОГОЛЬНЫМ ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ

Романова Е.Б., Пшеничная Н.Ю., Титирян К.Р., Кошевко И.А.

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет,
г. Ростов-на-Дону, Россия

В выборе индивидуальной стратегии лечения, программы диспансерного наблюдения и прогностической оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени имеет значение целый ряд факторов [2, 3, 6, 7], но ключевую роль играет исходная стадия фиброза [1, 4].

До настоящего времени, «золотым стандартом» диагностики фиброза печени остается биопсия с полуколичественной системой учета морфологических данных по шкале Metavir [1, 3]. Однако, в практическом здравоохранении она не получила широкого распространения, что обусловлено инвазивностью процедуры, риском осложнений и наличием целого ряда противопоказаний к ее проведению [3, 4].

Для неинвазивной оценки выраженности фибротических изменений в ткани печени были предложены отдельные широко применяемые в практической гепатологии показатели и их различные соотношения – «суррогатные» маркеры фиброза. В значительной мере, отражая метаболизм экстрацеллюлярного соединительнотканного матрикса и активность воспаления, они оказались малоинформативными в оценке стадии фиброза.

С появлением метода непрямой эластометрии открылись новые возможности в диагностике заболеваний печени. Преимущества указанной методики совершенно очевидны. Она практически не имеет противопоказаний (за исключением беременности), лишена риска развития осложнений и может проводиться в амбулаторных условиях без предварительного обследования пациента. Продолжительность

обследования не превышает 5-7 минут. Согласно данным литературы [4, 5, 8], показатель эластичности печени тесно коррелирует с результатами морфологической оценки фибротических изменений в печени по шкале Metavir.

Таким образом, эластометрия печени (ЭП) как скрининговый метод позволяет оценить стадию фиброза как при первичном обследовании, так и в ходе мониторинга пациента на фоне лечения [8]. Однако, ее диагностическая точность определена, в основном, у больных хронической HCV-инфекцией. Что касается диагностических возможностей этого метода при диффузных поражениях печени другой этиологии, то они еще окончательно не выяснены.

Цель исследования: определение диагностической точности непрямой эластометрии печени у больных с различными хроническими диффузными заболеваниями печени.

Материалы и методы: в период 2012-2015 гг. обследовано 105 больных с различными хроническими диффузными поражениями печени. В их число (табл. 1) вошли: 16 больных алкогольным жировым гепатозом (11 - с синдромом стеатогепатита и 5 – без признаков активности воспаления), 18 больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и 42 – хроническим гепатитом С (ХГС), а также 29 пациентов с циррозом печени в исходе гепатита С (из них 15 – без клинических проявлений портально-гипертензионного синдрома). Средний возраст обследованных составил $38,7 \pm 5,6$ лет. У 92 (87,6%) больных стадия заболевания верифицирована с помощью биопсии печени. В остальных случаях подтверждением диагноза явились результаты исследования аутопсийного материала. Оценка морфологических данных включала определение индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell и стадии фиброза по шкале Metavir. На ЭП направлялись пациенты в режиме скрининга. Указанное исследование с определением показателя средней эластичности печени выполнено на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). При этом, проводилось 10 измерений на глубине 25-65 мм от поверхности кожи в зоне, свободной от магистральных сосудов. Величина эластического модуля печени выражалась в килопаскалях (КПа). Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ «Biostat».

Результаты. Высокая диагностическая точность ЭП отмечена у больных ХГС со стадией фиброза F3 - 91,3% и F4 – 95,6%, что полностью сопоставимо с результатами полуколичественной оценки по системе Metavir. При сравнении аналогичных показателей по указанным стадиям фиброза между группами пациентов с ХГС и ХГВ достоверных различий выявить не удалось ($p < 0,05$). Средний показатель эластичности печени для F0 у больных ХГВ составил $3,4 \pm 0,6$ КПа, достоверно не отличаясь от такового у пациентов с ХГС – $3,7 \pm 0,4$ КПа ($p < 0,05$).

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Количество больных n=105	
	абс.	%
Хронический гепатит В	18	17,1
Хронический гепатит С	42	40,0
Жировой гепатоз с синдромом стеатогепатита	11	10,5
Жировой гепатоз без синдрома стеатогепатита	5	4,8
Алкогольный цирроз печени	29	27,6

Такая же закономерность выявлена и при сравнении в группах пациентов с ХГВ и ХГС средних значений эластичности печени для F1 (стадии слабого фиброза). Это обстоятельство позволило нам объединить этих больных в одну группу (табл. 2). При этом, чувствительность и специфичность ЭП были наиболее высокими на поздних стадиях фиброгенеза печени.

Таблица 2

Оценка диагностической точности ЭП печени у больных хроническими гепатитами В и С

Стадия фиброза по шкале Metavir	Средние значения эластичности печени в КРа	Чувствительность %	Специфичность %	Точность %
0	3,5±0,5	71	85	80,0
1	7,3±2,7	68	72	84,0
2	9,2±0,8	75	94	91,3
3	12,5±2,4	73	95	92,5
4	31,4±0,5	100	95,9	95,6

ЭП оказалась неинформативной у пациентов со стеатозом печени и, особенно, в тех случаях, когда заболевание протекало с синдромом стеатогепатита. Так, в этой группе больных при значениях ИГА \geq 8 баллов частота совпадений оценки стадии фиброза по данным ЭП и биопсии не превышала 40%. В остальных же случаях регистрировались расхождения более, чем на 1 стадию. Корреляционный анализ стадии фиброза в группе больных со слабым и умеренным фиброзом по данным ЭП и морфологического исследования гепатобиоптатов не выявил статистически значимой связи ($r=0,23$).

Важно отметить, что информативность ЭП зависит и от ряда дополнительных факторов. К их числу относятся: возраст пациента, индекс массы тела (ИМТ), наличие спаечной болезни. Нами было установлено, что

у лиц старше 60 лет довольно часто стадия фиброза по данным ЭП оказывается выше, чем при оценке морфологическими методами. С нашей точки зрения, это может происходить за счет развития физиологического субкапсулярного фиброза печени. С другой стороны, ЭП является менее информативной у лиц со значениями ИМТ > 25 кг/м².

Обращает внимание и большой диапазон значений эластичности печени (15-75 КПа) на стадии F4 – гистологического эквивалента цирроза печени. В связи с этим, вызывает трудности клиническая интерпретация результатов ЭП именно на этой стадии заболевания. Во всяком случае, остается невыясненным в каком интервале должны находиться показатели эластичности печени в случае инкурабельности больного и необходимости проведения трансплантации печени.

Выводы. ЭП является высокоинформативным методом скринингового обследования больных с хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени. В некоторых случаях данные ЭП в сочетании с результатами других исследований (биохимические исследования, индикация маркеров ВГ, УЗИ) могут дать необходимую информацию для первичного отбора больных с целью проведения морфологического исследования печени.

Список литературы

1. Белобородова Е.В. Поражение печени при хронических вирусных гепатитах и их сочетании с алкогольной болезнью и опийной наркоманией, прогноз течения и исходы: автореф. ... дис. д-ра. мед. наук - Томск, - 2007. - 40 с.
2. Кузнецова Г.В. Клинико-патогенетическое значение тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом: автореф. ... дис. канд. мед. наук - Ростов-на-Дону, - 2013. - 23 с.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита - М. ГЭОТАР Медицина, - 1999. - 423 с.
4. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Шутьпекова Ю.О. Современные методы ранней диагностики фиброза печени // Клини. Медицина - 2005. - №12. - С. 58-60.
5. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А., Ефремова Е.В. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени // Росс. Журнал гепатол., гастроэнтерол., колопроктологии - 2009. - №4. - С. 48-54.
6. Пшеничная Н.Ю., Кузнецова Г.В. Некоторые тромбоцитарные факторы развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С // Медицинский вестник Юга России - 2013. - №1. - С. 46-50.
7. Пшеничная Н.Ю., Кузнецова Г.В., Колпаков Д.С. Взаимосвязь нарушений в рецепторном аппарате тромбоцитов к тромбopoэтину и

развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С //Фундаментальные исследования - 2013. - №7-2. - С. 375-378.

8. Foucher J., Chanteloup E. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // Gut. - 2006. - Vol.55, №3. - P. 403-408.

© Романова Е.Б., Пшеничная Н.Ю., Титирян К.Р., Кошевка И.А., 2016

УДК 616.9–022.7–036.12:615.38

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

*Седёлкина Е.Л., Рябцева Т.В., Макаревич Д.А.,
Бычко Г.Н., Кирковский В.В.*

Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь

Проблема резистентности патогенных возбудителей к антибактериальным препаратам была освящена Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 г. когда был принят и опубликован фундаментальный документ «Глобальная стратегия по сдерживанию антимикробной резистентности» (Всемирная организация здравоохранения, Женева, 2001). Феномен устойчивости возбудителей к лечебным препаратам, приводит к резкому снижению эффективности этиотропной терапии рецидивирующей инфекции. Установлено также, что полирезистентные к антибактериальным средствам штаммы возбудителей одновременно имеют повышенную устойчивость к действию факторов естественного иммунитета [4]. Поэтому средства, направленные на повышение общей резистентности организма в настоящее время можно отнести к основным, используемым в системе профилактики и терапии инфекционных заболеваний.

На сегодняшний день существует более 200 наименований препаратов-иммуномодуляторов, и число их ежегодно продолжает увеличиваться. (Караулов А.В., 2002) Следует отметить, что иммуностимуляторы чаще применяются для лечения вирусных инфекций. При наличии бактериемии клиницисты отдают предпочтение

профилактическому приему малых доз иммуностимуляторов, а препаратами выбора становятся антибиотики.

В связи с этим, большой интерес представляет поиск более безопасных, предсказуемых и, между тем, высокоэффективных способов корректировки активности различных звеньев иммунной системы, а именно методов целевой стимуляции клеток, направленных против конкретного антигена. К числу таких методов можно отнести *экстракорпоральную иммунофармакотерапию (ЭИФТ)* [5] и *адоптивную иммунотерапию* [1], для которых используется контролируемая иммунорегуляция *in vitro*. ЭИФТ представляет собой клеточно-инженерный способ иммунокоррекции, позволяющий использовать с целью лечения, аутологичные клетки-регуляторы иммунного ответа, индуцированные *in vitro* при помощи фармакологических препаратов [5], который применяется в лечении заболеваний аутоиммунного генеза. Отличие адоптивной иммунотерапии состоит в том, что она основана на переносе в организм больного лимфокин-активированных клеток или клеток, инфильтрирующих опухоль [3].

Основными преимуществами каждого из этих методов являются: использование сверхтерапевтических доз препаратов, которые либо не попадают в организм, либо попадает в следовых количествах; контакт клеток с фармакологическим агентом строго дозированный по времени; индуцированные клетки воздействуют только на физиологически предназначенные области; возможен контроль количества и степени индукции функции клеток до введения [2, 4, 6].

Одним из самых спорных методов иммунокоррекции является применение *моноклональных антител (мАт)*, которые связываются с ключевыми рецепторами, улучшают презентацию антигена, обеспечивают костимуляцию или противодействуют отрицательной иммунорегуляции [8]. Однако применение препаратов на основе моноклональных антител связано с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа, инфекционных осложнений (туберкулез, вирусные гепатиты), лимфопролиферативных заболеваний, лейкопении, тромбоцитопении и нейтропении [7]. Кроме того, одним из важных недостатков лечения с применением моноклональных антител является цена.

Новое и наиболее перспективное направление научных исследований, объединяющее в себе новейшие знания и разработки в молекулярной иммунологии и биотехнологии, – это *синтетическая иммунология*. Изыскания привели к созданию нескольких элегантных терапевтических стратегий, включающих синтез бифункциональных молекул, способных перехватывать антитела к клеткам и вирусным частицам, вызывающим заболевание. Эти синтетические соединения, названные ARMs (antibody-recruiting molecules), одновременно связываются

с патологическими клетками-мишенями и, как было показано, инициируют антитело-опосредованный иммунный ответ, в том числе комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, и антитело-зависимый клеточный фагоцитоз клетки или вирусные частицы [9].

Очевидно, что идея совместить достоинства и эффективность методов иммуностимуляции *in vitro* с безопасностью и избирательностью применения синтетических антител является очень привлекательной. Однако, высокотехнологичность и высокая стоимость описанных методик делает их применение в лечении бактериальных инфекций нецелесообразными. Это дало основание начать поиск способа повысить эффективность использования биологических стимуляторов не прибегая к дорогостоящим технологиям.

Результатом наших изысканий в этой области стал вариант *ex vivo* стимуляции клеток. В основу метода положен принцип иммобилизации на гемосовместимой матрице иммуотропных объектов, поиск и разработка которых осуществляется сотрудниками лаборатории гемо- и лимфосорбции НИЧ Белорусского государственного медицинского университета совместно со специалистами Института биоорганической химии НАН РБ. Метод получил название *экстракорпоральной иммунокоррекции* (ЭИ) и заключается в прямом взаимодействии активатора с целевыми клетками крови в экстракорпоральном контуре. Такой способ активации избавляет метод от главного недостатка ЭИФТ – необходимости извлекать клетки-мишени и инкубировать со стимулятором, что сопряжено с рядом технических трудностей и накладывает ограничения по выживаемости клеток. В отличие от традиционных фармакологических средств, данный метод не связан с введением в организм биологически активных соединений, поэтому не требует выведения продуктов распада и биотрансформации, что позволяет использовать для стимуляции супертерапевтические дозы. В качестве лиганда-активатора при ЭИ могут применяться различные иммуноактивные соединения, как естественного происхождения (белки, компоненты клеточных стенок бактерий) так и химически синтезированные (фармакологические средства, синтетические аминокислотные последовательности, моноклональные антитела), обладающие заданными физико-химическими свойствами в отношении целевых клеток.

Материалы и методы. На начальном этапе работы в качестве экспериментального образца экстракорпорального иммуностимулятора было принято решение использовать модифицированный акриловой кислотой полиэтилен, лигандизированный биоактивными полисахаридами *Saccharomyces cerevisiae* (пекарских дрожжей). Нами был разработан способ выделения и очистки полисахаридов клеточной стенки (заявка на выдачу

патента на изобретение №а20160082 от 10.03.2016), позволяющий получить водорастворимую фракцию конечного продукта, что продиктовано необходимостью «пришивки» лиганда к поверхности гемосовместимой матрицы.

Изучение биологических свойств полученных образцов иммуномодулятора проводили в стендовых экспериментах *in vitro* с использованием гепаринизированной донорской крови. В качестве маркеров стимулирующего воздействия лиганда на лейкоциты оценивали следующие показатели: концентрацию противовоспалительных цитокинов в плазме крови (ИЛ 1 β , 4, 6 и ФНО- α), экспрессию специфических клеточных маркеров, отражающих сигнальную и активационную функцию лейкоцитов (CD281, 282, 69), изменение миграционной способности нейтрофилов крови (CD177), апоптоз-индуцирующие свойства активатора (CD95, аннексин V).

Результаты и обсуждение. Как известно, медиаторы воспаления являются наиболее показательным критерием реакции клеточного иммунитета в ответ на стимуляцию. Для оценки концентрации цитокинов в плазме крови проводили статический эксперимент с использованием образца лиганда-иммуностимулятора, суспензии цельных клеток дрожжей и контрольный образец с физиологическим раствором. В таблице 1 показана сравнительная оценка концентраций цитокинов в трех модельных системах.

Таблица

Влияние лиганда-активатора и живой культуры клеток *Saccharomyces cerevisiae* на концентрацию цитокинов в плазме крови донором в эксперименте *in vitro*

Цитокин	С физ. раствором	С активатором	С суспензией дрожжевых клеток
ИЛ-6, нг/мл	0,00 (0,00;0,6)	32,52* (19,49;43,33)	8,30* (2,71;20,54)
ФНО- α , нг/мл	13,49 (4,29;30,82)	291,04* (247,86;311,12)	345,1* (316,09;349,72)
ИЛ-1 β , нг/мл	1,23 (0,34;4,77)	9,18 (3,27;17,95)	8,74 (7,4;12,89)
ИЛ-4, нг/мл	0,62 (0,2;2,4)	0,93 (0,78;1,37)	1,17 (0,62;1,96)

*статистически достоверные результаты, $p > 0,05$.

Полученные результаты демонстрируют достоверный рост провоспалительных цитокинов при контакте клеток крови с лигандом: для ИЛ-6 в 6 раз, для ФНО- α в 3 раза относительно контрольной группы (кровь

и NaCl), где все исследуемые показатели имели близкие к нулевым значения. В пробе с суспензией дрожжей увеличение концентрации наблюдалось только для ФНО- α , что говорит об повышенной эффективности очищенных полисахаридов по сравнению с культурой живых клеток.

Таким, образом, способность образца индуцировать продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками имеет избирательный характер, в большей степени стимулируя синтез ИЛ-6 и ФНО- α . Известно, что ФНО- α синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , активирует лейкоциты. Очевидно, что высокий уровень ИЛ-6 обусловлен не только высокой иммуногенностью активатора, но и взаимным потенцированием синтеза ФНО-альфа и ИЛ-6.

Выработка ИЛ-6 лейкоцитами происходит в результате их взаимодействия с патоген-связанными молекулами (части вирусов, бактерий и грибов, липополисахариды) и передачи внутриклеточного сигнала через толл-подобные рецепторы (TLR). Таким образом, одним из важнейших этапов нашего исследования стало изучение влияния лиганда на экспрессию толл-подобных рецепторов. Статистическая оценка плотности экспрессии CD281 и 282 (TLR1 и 2) на мембране моноцитов показала увеличение числа клеток одновременно несущих оба рецептора с 31,9 (25,3; 60,2) до 71,1 (41; 93,2)% по сравнению с контрольными пробами. Высокая статистическая достоверность полученных результатов говорит о взаимосвязи этих изменений с воздействием полисахаридов дрожжей на мембрану моноцитов.

Анализ фенотипа лейкоцитов выявил также увеличение экспрессии ранних активационных маркеров (CD69) на мембранах нейтрофилов с 57,1 (41,02; 67,05)% в контрольных образцах до 68 (53,1; 82,9)% в стимулированных лигандом пробах ($p=0,007$). Кроме этого, зафиксировано увеличение популяции CD15+69+моноцитов, что свидетельствует не только о активации мононуклеаров, но и перераспределении функциональной специфичности моноцитов с сторону их цитотоксичности. Повышение активности нейтрофилов должно оказывать положительное влияние на течение воспалительного процесса за счет костимуляции для Т-клеточной активации и пролиферации, включая механизм увеличения концентрации внутриклеточного Ca²⁺, синтеза различных цитокинов и их рецепторов что и подтверждается полученными результатами.

CD177 – это связанный с клеточной поверхностью гликопротеин, который играет роль в активации нейтрофилов. Рецептор связывается с поверхностными эндотелиальными клетками сосудов и опосредует миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. Таким образом, значительное увеличение экспрессии CD177 на мембранах после контакта с лигандом-

стимулятором также подтверждает его активирующие свойства в отношении гранулоцитов, которые в свою очередь играют ключевую роль в борьбе с бактериальной инфекцией (рис.).

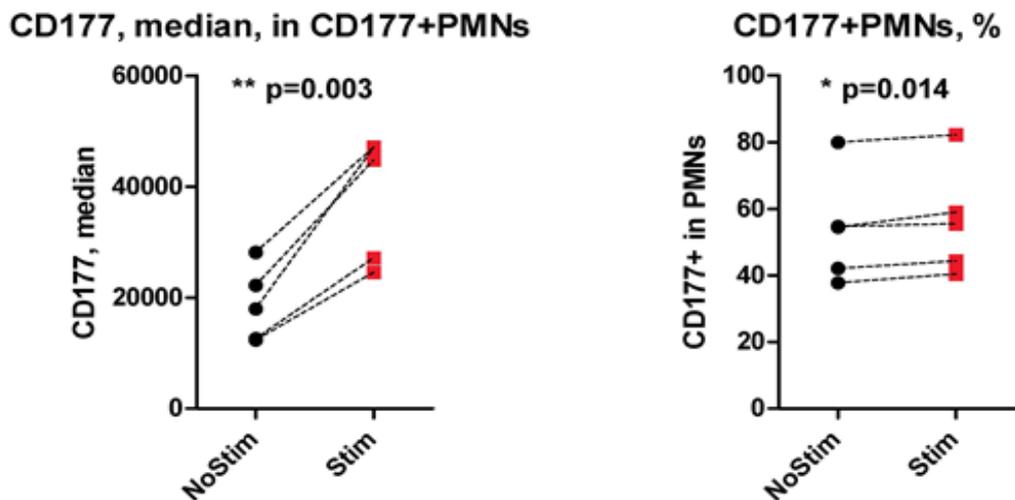


Рисунок 1. Графики различий плотности экспрессии CD177 на мембранах полиморфоядерных нейтрофилов в стимулированных лигандом и нестимулированных пробах в количественном (слева) и процентном соотношении (справа).

Вопрос безопасности иммуностимулятора является не менее важным, чем его эффективность. Высокие показатели цитокин-синтезирующей функции гранулоцитов могут быть сопряжены с проблемой спонтанной активации кислород-зависимых химических процессов и, как результат, активацией ПОЛ. В связи с этим, было изучено влияние лиганда на концентрацию в плазме лейкоцитарной эластазы, которая является основной протеиназой азурофильных гранул полиморфоядерных лейкоцитов и оказывает наиболее разрушительное действие на биологические структуры. При активации нейтрофилов эластаза быстро высвобождается во внеклеточное пространство из первичных гранул лейкоцитов в процессе их дегрануляции. В дополнение к ее роли в деградации экстрацеллюлярного матрикса, эластаза может функционировать в качестве регулятора воспаления, гидролизуя различные цитокины типа IL-1, IL-2, IL-6 и ФНО. Однако иммуностимулятор не вызывал увеличения сывороточной концентрации эластазы в эксперименте, чем выгодно отличался от суспензии живых культур клеток: медиана концентрации в пробе с лигандом составила 0,15 (0,09;0,39) мкг/мл, что сопоставимо со значениями в контрольной группе – 0,09 (0,07;0,10) мкг/мл.

Исключить цитолитический эффект лиганда на клетки крови и его способность вызывать гибель лейкоцитов посредством апоптоза позволило исследование поверхностных маркеров CD95 и аннексина V. Достоверных изменений этих показателей в эксперименте обнаружено не было.

Выводы. Полученные результаты доказывают, что созданный нами лиганд является эффективным и безопасным контактным иммуностимулятором неспецифического иммунного ответа. Контактная иммуностимуляция позволит решить проблемы биодоступности и метаболизации и даст возможность использования методик эфферентной терапии в качестве инструмента для иммунокоррекции *ex vivo*. Кроме того, способ получения лиганда и реализация метода лечения является технологически простым и недорогим по сравнению с прототипами, что позволит ему стать востребованным в терапии приобретенного иммунодефицита и антибиотикорезистентных форм хронических бактериальных инфекций различной локализации.

Список литературы

1. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В. Адоптивный клеточный перенос иммунитета в биотерапии больных злокачественными новообразованиями // Иммунология - 2009. - №2. - С. 129-135.
2. Гущин И.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С., Писарев В.М. Экспериментальное обоснование экстракорпоральной иммунофармакотерапии // Актуальные вопросы иммунофармакотерапии - 1987. - С. 71-76.
3. Дмитриев А.А., Ольшанский В. О., Акоюн Р.Г. и др. Опыт использования экстракорпоральной коррекции иммунной системы в лечении ЛОР-онкологических больных // Вестник оториноларингологии - 1990. - №5. - С. 8-12.
4. Лазарева Д.Н. Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета - М.: Медицина, - 1985. - 256 с.
5. Лесков В.П., Гущин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология - 1993. - Т.3, №3. - С. 10-15.
6. Прозоровский Н.С., Лесков В.П., Гущин И.С. Условия индукции диуцифоном иммунорегуляторных клеток // Иммунология - 1990. - №6. - С. 19-21.
7. Aggarwal V.V., Gupta S.C., Ji H.K. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // Blood. - 2012, - №119(3). - P. 651–665.
8. Juliet C.G., Peter W.M. Johnson and Martin J. Glennie. Therapeutic potential of immunostimulatory monoclonal antibodies // Clinical Science - 2006. - №111(2): - P. 93-106.
9. Patrick J.M., Kelly J.F., Andrew X.Z. et al. Chemically Synthesized Molecules with the Targeting and Effector Functions of Antibodies // Journal of the American chemical society - 2014. - №136(52). - P. 18034–18043.

© Седёлкина Е.Л., Рябцева Т.В., Макаревич Д.А.,
Бычко Г.Н., Кирковский В.В., 2016

ПРИВИВОЧНЫЙ ВОПРОС: «ЗА» И «ПРОТИВ». ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ К ВАКЦИНАЦИИ

Синкевич Е.В.

УО Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Беларусь

Инфекционные заболевания до сих пор являются трудноразрешимой проблемой, преодолеть которую можно только совместными усилиями. Последствия перенесенного инфекционного заболевания для человека могут быть достаточно тяжелы, поэтому профилактике инфекционных болезней во всём мире уделяется большое внимание. К сожалению, в арсенале современной медицины немного методов, способных эффективно защитить организм от инфекций. За долгую историю борьбы с инфекционными заболеваниями наиболее эффективным методом остается иммунопрофилактика. Радикальное применение вакцинации в мировом масштабе позволило полностью ликвидировать некоторые инфекции. Ярким примером может служить ликвидация натуральной оспы. Последний случай натуральной оспы в мире зарегистрирован в октябре 1977 г. Вакцинации отводится важнейшее значение в программах ликвидации полиомиелита, кори и краснухи в странах Европейского региона. Традиционно корь относят к легким детским инфекциям. Так можно рассуждать сегодня, когда заболеваемость стала очень низкой и уже появляются поколения врачей, которые никогда не видели (по-видимому, никогда и не увидят!) больного корью. Однако еще недавно корь имела массовое распространение, а в руководствах по инфекционным болезням указывалось, что результатом заболевания могут явиться осложнения со стороны центральной нервной системы, легких и возможны летальные исходы. Низкая заболеваемость корью - это результат целенаправленной и планомерной работы по проведению прививок против данного заболевания. По расчетам, выполненным на кафедре эпидемиологии Белорусского государственного медицинского университета, благодаря вакцинации в Беларуси в период с 1967 г. по настоящее время предупреждено более 2 млн. случаев заболевания корью. Наряду с этим, существует ряд заболеваний, предупредить которые (а значит, и сохранить жизнь людям, зараженным возбудителями этих заболеваний) может только прививка. Речь идет о столбняке и бешенстве. Летальность при столбняке может достигать 70%, а в отдельных случаях - 90% и более. Бешенство - это абсолютно смертельная инфекция, о чем следует помнить всем укушенным

бешенными, подозрительными на бешенство или неизвестными животными. Единственная надежда остаться в живых - это своевременно получить прививку антирабической вакциной. Ликвидация названных инфекций - бесспорный успех человечества в его взаимоотношениях с окружающим миром. Обычно противники вакцинации обосновывают свои позиции примерами о том, что они сами или люди из их окружения не прививались и не болели болезнями, против которых не прививались. В этом нет ничего удивительного и необъяснимого, благодаря тому, что все другие люди привиты, резко снижается заболеваемость и интенсивность циркуляции возбудителей инфекционных болезней и в такой же степени уменьшается вероятность заражения. Поэтому они не болели, так как защищены очень мощной прослойкой привитых людей [1-5].

Особенно большая роль отведена вакцинации детей младшего возраста. Известно, что с 4-го дня жизни и до 4-5 лет организм ребёнка физиологически находится в состоянии «иммунологического обучения», то есть собирает максимум информации об окружающем его микробном и антигене (т.е. генетически чужом) мире [2-4].

В то же время не стоит забывать о противопоказаниях к применению вакцин. Существует ряд индивидуальных противопоказаний к определённым вакцинам. Что касается частоты поствакцинальных осложнений, то первое место занимают осложнения после АКДС-вакцинации (до 60% от всех осложнений) [3]. Вакцина может вызывать умеренные побочные эффекты: небольшая лихорадка, умеренная болезненность, покраснение и припухание в месте инъекции. Возможно, это связано с качеством и условиями хранения вакцин, которые в настоящее время являются первоочередными проблемами. Нарушения режима хранения вакцин приводит к тому, что ослабленные микроорганизмы приобретают активность, и прививка, сделанная ими, вызывает настоящие заболевания.

Отсутствие профилактических прививок влечет за собой и ряд социальных неудобств: временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения; важное для многих родителей неудобство - это отказ в приёме ребёнка в детские дошкольные учреждения на основании отсутствия у него прививок, при отсутствии медицинских противопоказаний к ним [2].

В каждой стране формируется свой Национальный календарь профилактических прививок. В него входят только те инфекции, которые могут иметь массовое распространение на территории страны, которые могут протекать тяжело, давая осложнения и даже смертельные исходы. В Национальном календаре прививок обозначены минимальные интервалы между прививками. Эти интервалы нельзя сокращать, но при необходимости можно увеличивать.

На территории Республики Беларусь действует белорусский календарь прививок, утвержденный приказом Минздрава РБ №913 от 5 декабря 2006 года. С 2008 года в большинстве регионов страны дополнительно начали делать прививки против вирусного гепатита А. На сегодняшний день, в нашей стране делают плановые прививки против 11 инфекционных заболеваний: туберкулеза, коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, вирусных гепатитов А и В, Хиб (гемофильной) инфекции, кори, эпидемического паротита и краснухи.

Как уже ранее упоминалось, прививочный вопрос на сегодняшний день является одной из самых спорных и широко обсуждаемых тем. Существует ряд аргументов сторонников и противников вакцинации. Однако, к сожалению, у подавляющего большинства людей знания об иммунопрофилактике (прививках) сводятся к минимуму.

Известно, что как сторонники прививок, так и их противники располагают различными, абсолютно противоположными, данными по одному и тому же аспекту. Между тем проверить 100%-ную достоверность информации не представляется возможным по различным на то причинам. Поэтому мы, и только мы вправе решать такой важный вопрос, как отношение населения к вакцинации. Только мы должны брать на себя ответственность за своё здоровье и здоровье наших детей, сделав прививку или отказавшись от неё.

Цель исследования. Анализируя источники информации рассмотреть положительные и отрицательные качества вакцин с позиций их влияния на состояние здоровья людей, изучить отношение студентов высших учебных заведений к проблеме вакцинации.

Материалы и методы исследования. Изучение и анализ литературных и информационных источников, добровольное анкетирование. Объектом исследования были студенты 3-5 курсов лечебного факультета УО «Гродненский государственный медицинский университет» (200 человек) и студенты 3-5 курсов УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы» (200 человек).

Результаты и обсуждение. Анализируя данные проведенного анкетирования среди студентов - медиков выяснилось, что ответы на вопрос «Как Вы относитесь к прививкам?» распределились следующим образом: 70% студентов ответили «за»; 30% - «против». Далее был задан вопрос «Вы прививаетесь?» и на него получены следующие ответы: 28% студентов ответили «да»; 42% студентов ответили «да, делаю все прививки, кроме вакцины против гриппа»; 30% - ответили «нет». Однако 90% опрошенных старшекурсников высказались за необходимость вакцинации с целью профилактики инфекционной патологии среди своих детей. Выяснилось, что о возможных последствиях, побочных эффектах, которые бывают после прививок, знают 70% опрошенных студентов, в то время как 30% студентов

владеют таковыми знаниями частично. На вопрос: «Влияет ли знание о последствиях вакцинации на принятие вами решения, прививаться или нет?» - 30% студентов ответили «да, поэтому и не прививаюсь»; 3% - ответили «нет, никогда не слышала о последствиях, всё время прививаюсь и чувствую себя отлично»; 65% «знаю, но прививаюсь, так как это единственный эффективный способ защиты от многих болезней». Неоднозначное отношение среди будущих врачей и к вакцинации против вируса гриппа: 40% студентов высказались «за» и 60% - «против» такого рода прививок.

Анализируя данные проведенного анкетирования среди студентов Гродненского государственного университета им. Янки Купалы, выяснилось, что ответы на вопрос «Как Вы относитесь к прививкам?» распределились следующим образом: 55% студентов высказались «за» и 45% - «против». Далее был задан вопрос: «Вы прививаетесь?», и на него получены следующие ответы: 32% студентов - ответили «да»; 22% - «да, делаю все прививки, кроме вакцины против гриппа»; 46% - ответили «нет». Однако 72 % опрошенных учащихся высказались за необходимость вакцинации с целью профилактики инфекционной патологии среди своих детей. Выяснилось, что о возможных последствиях, побочных эффектах, которые бывают после прививок, знают 62% опрошенных студентов, в то время как 33% студентов владеют таковыми знаниями частично и 5% - вообще не знают о том, что есть вероятность развития поствакцинальных осложнений. На вопрос: «Влияет ли знание о последствиях вакцинации на принятие вами решения, прививаться или нет?» - 46% студентов ответили «да, поэтому и не прививаюсь»; 5% - ответили «нет, никогда не слышала о последствиях, всё время прививаюсь и чувствую себя отлично»; 49% «знаю, но прививаюсь, так как это единственный эффективный способ защиты от многих болезней». Отношение студентов университета к вакцинации против вируса гриппа распределилось следующим образом: 28% студентов высказались «за» и 72% - «против» такого рода прививок.

Выводы. Таким образом, если сравнить отношение к необходимости профилактических прививок среди студенческой молодежи, то можно увидеть следующее: высказались «за» своевременную вакцинацию 70% студентов-медиков и 55% студентов Гродненского государственного университета им. Янки Купалы, в то время как ответ «против» выбрали 30% и 45% учащихся соответственно.

Неоднозначное отношение среди студенческой молодежи и к вакцинации против вируса гриппа: 40% студентов-медиков и 28% учащихся университета им. Я. Купалы высказались «за», а 60% и 72% - соответственно, «против» такого рода прививок.

Анализ данных, полученных при добровольном анкетировании, показал, что подавляющее большинство будущих врачей и большая часть

молодых людей, осваивающих профессии не связанные с медициной, являются яркими сторонниками вакцинации, которые на личном примере будут активно убеждать население о необходимости своевременно прививаться в целях предупреждения возникновения и распространения инфекционной патологии.

Список литературы

1. Долидович Е.Ю. Всё, что нужно знать родителям о прививках / Е.Ю. Долидович, С.В. Кузьмина – Минск, - 2008. - С. 24-27.
2. Коток А. Прививки в вопросах и ответах для думающих родителей - Новосибирск: Гомеопатическая книга, - 2006. - С. 23-24.
3. Никитин Б.П. Здоровое детство без лекарств и прививок / 6-е изд., испр. и дополн. - М.: Лист Нью, - 2001. - С. 82-83.
4. Чистенко Г.Н. Вакцинация - польза общая, польза каждому / Г.Н. Чистенко, А.М Дронина - 2012. – <http://professor.bsmu.by/files/31/>.
5. Факты в пользу иммунизации детей. Программа вакцинации детей при РАТН: Периодическое издание №5, - 2002. - С. 12.

© Синкевич Е.В., 2016

УДК 616.72-002.77-06:616.983-07

ИНТЕРЛЕЙКИН-17 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Талако Т.М.¹, Варонько И.А.¹, Буторина И.И.², Сорока Н.Ф.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь

²9-я городская клиническая больница, г. Минск, Беларусь

Среди системных заболеваний соединительной ткани особое место принадлежит ревматоидному артриту (РА). Он характеризуется медленным, но неуклонным прогрессированием, сопровождающимся повреждением суставов, жизненно-важных органов и систем [1]. Распространённость РА в Республике Беларусь составляет около 1%, а экономические потери для общества растут из года в год [2]. В настоящее время особое внимание врачей и исследователей занимает хроническая хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis*) у пациентов с РА. Установлено, что РА протекает на фоне сопутствующей хламидийной инфекции не реже чем в 15% случаев

[2]. Присутствие *C. trachomatis* у пациентов с РА играет существенную роль, придавая артриту своеобразную клиническую симптоматику, оказывая влияние на эффективность традиционно применяемых лекарственных препаратов, так как иммуносупрессивная терапия не может оказать адекватного эффекта, способствуя активации хламидийной инфекции в организме. Проблема хламидийной инфекции у пациентов с РА весьма актуальна в настоящее время и требует дальнейшего изучения для разработки эффективного метода лечения.

Цель работы: изучить взаимосвязь между некоторыми показателями воспаления и активностью заболевания на разных стадиях РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией.

Материал и методы. В исследование были включены 65 пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, в возрасте от 25 до 58 лет, 8 мужчин и 57 женщин, которые поступили для стационарного лечения в отделение ревматологии учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Пациенты были разделены на группы согласно рентгенологическим стадиям РА (по Штейнброкеру): со II стадией - 22 пациентов, с III стадией - 25 пациентов, с IV стадией – 18 пациентов. Длительность РА составила от 2 до 20 лет. Наличие *C. trachomatis* было подтверждено при исследовании соскоба из цервикального канала и уретры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или исследованием синовиальной жидкости культуральным методом или методом ПЦР. Противовоспалительная терапия пациентов включала назначение сульфасалазина в качестве медленнодействующего лекарственного средства в дозе 2,0 г/сутки, метилпреднизолон - 6-12 мг/сутки, мелоксикама – 15 мг/сутки.

В сыворотке крови пациентов определяли содержание провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-17, γ -интерферон (γ -ИНФ), α -фактора некроза опухоли (α -ФНО)), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного белка (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Цитокины определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич» вариантом с использованием наборов «Интерлейкин-2-ИФА-Бест», «Интерлейкин-4-ИФА-Бест», «Интерлейкин-6-ИФА-Бест», «Интерлейкин-10-ИФА-Бест», «Гамма – Интерферон-ИФА-Бест», «Альфа-ФНО-ИФА-Бест» («Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия) и «IL-17 Cytoscreen» («BioSource», Бельгия) согласно рекомендациям производителей. Определение уровня СРБ проводили методом латекс-агглютинации («Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург, Россия), ЦИК-методом микропреципитации в полиэтиленгликоле (м.м.=6000), СОЭ – по Вестергрену. Для оценки активности РА использовали индекс DAS28.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 10.0 непараметрическими методами. Данные представлены медианой (25-75 квартили). Различия между независимыми группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Разницу считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Содержание исследуемых цитокинов, уровни ЦИК, СРБ, СОЭ и DAS28 у пациентов на разных стадиях РА представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Содержание изучаемых про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией

Параметр	Рентгенологические стадии РА		
	II	III	IV
ИЛ-2, пг/мл	0,04 (0,02-7,17)	0,02 (0,01-2,96)	0,02 (0,01-5,28)
γ -ИНФ, пг/мл	0,06 (0,02-4,15)	0,37 (0,02-5,33)	2,05* (0,06-17,64)
ИЛ-6, пг/мл	8,12 (1,93-66,06)	9,40 (0,06-66,86)	14,23* (2,29-70,25)
ИЛ-17, пг/мл	5,32 (0,01-53,05)	0,04 (0,01-32,31)	0,03 (0,01-24,50)
α -ФНО, пг/мл	0,02 (0,01-0,12)	0,01 (0,01-0,07)	0,01 (0,01-0,09)
ИЛ-4, пг/мл	0,06 (0,01-0,65)	0,06 (0,01-0,70)	0,13* (0,04-0,65)
ИЛ-10, пг/мл	3,31 (0,08-8,32)	3,94 (0,01-16,79)	6,38* (0,04-13,06)

примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению со II стадией.

Были выявлены значимые отличия по содержанию следующих цитокинов в периферической крови пациентов с разными стадиями РА: уровень γ -ИНФ, ИЛ-6, а также ИЛ-4 и ИЛ-10 оказался выше на IV стадии РА по сравнению со II стадией ($p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$ и $p=0,002$, соответственно). Это может указывать на активацию как воспалительного процесса, так и противовоспалительного ответа в крови пациентов с высокой степенью активности РА (по DAS28) и большим разрушением суставов (IV стадия). По уровню изучаемых цитокинов II и III стадии заболевания значимо не отличались между собой.

IV стадия РА характеризовалась самым высоким значением медианы DAS28, СОЭ и СРБ, однако значимых отличий между ними, а также по уровню ЦИК в крови на разных стадиях заболевания выявлено не было.

Таблица 2

Содержание ЦИК, СРБ, величина СОЭ и DAS28 у пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией

Параметр	Рентгенологические стадии РА		
	II	III	IV
ЦИК, у.е.	177,18 (136,64-234,23)	141,89 (102,85-275,53)	159,16 (105,11-258,26)
СРБ, мг/мл	24,00 (12,00-60,00)	18,00 (6,00-48,00)	36,00 (24,00-60,00)
СОЭ, мм/час	29,00 (23,00-47,00)	29,50 (21,00-43,50)	40,00 (23,50-70,00)
DAS28, ед.	5,85 (5,32-6,51)	5,86 (5,47-6,67)	6,56 (5,45-8,12)

Известно, что содержание γ -ИНФ на высоком уровне и последующая супрессия иммунного ответа вследствие продукции ИЛ-4 ведет к развитию иммунного ответа по пути Т-хелперов (Тх) 1 типа, уничтожающего внутриклеточные патогены [6]. У пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, на разных стадиях заболевания уровень γ -ИНФ был относительно низким (даже принимая во внимание его рост на IVстадии), что может быть как причиной персистенции *C. trachomatis*, так и ее следствием.

Иммунный ответ по Тх1 типу вызывает изменения цикла мультпликации *C. trachomatis* таким образом, что вырабатываемый бактериями белок теплового шока сHSP60 способствует становлению иммунного ответа типа по Тх2 типу, профиль цитокинов которого ассоциируется с фиброзом, а также развитию аутоиммунного ответа из-за антигенного родства между сHSP60 хламидий и человека.

ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии воспаления и иммунного ответа на инфекцию или повреждение тканей. Высокие концентрации ИЛ-6 способствуют дифференциации «наивных» Т-клеток в Тх 2 типа. Более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов с IV стадией РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, может быть вызван избыточной его продукцией, а также, возможно, высвобождением его из погибающих клеток.

ИЛ-10 обладает мощным противовоспалительным, иммуномодулирующим, иммуносупрессивным эффектом. Главная роль ИЛ-10 – ингибирование избыточного синтеза провоспалительных цитокинов –

ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, α -ФНО, γ -ИНФ активированными макрофагами и Тх 1 типа, повышая активность Тх 2 типа и синтез продуцируемых ими цитокинов.

При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная сильная корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-17 и величиной СОЭ на II стадии заболевания, уровнем ИЛ-17 и ЦИК, ИЛ-17 и СОЭ на IV стадии. Нами была обнаружена также положительная корреляционная зависимость средней силы между величиной DAS28 и уровнем α -ФНО в крови пациентов с III стадии РА, между величиной DAS28 и уровнями ИЛ-17 и ЦИК, а также содержанием ЦИК и величиной СОЭ на IV стадии РА (таблица 3).

Как показывают данные литературы, ИЛ-17 играет важную роль в патогенезе РА. Он секретируется популяцией Т-хелперных (Тх) лимфоцитов – Тх17 и способствуют прогрессии аутоиммунных заболеваний [3, 10]. ИЛ-17 поддерживает воспаление, индуцируя синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов [5, 9]. Несмотря на то, что прямые провоспалительные эффекты ИЛ-17 гораздо меньше по сравнению с таковыми у ИЛ-1 β и α -ФНО, ИЛ-17 может усиливать эффекты других цитокинов [4]. ИЛ-17 выявляется при РА в крови, синовиальной жидкости и в синовиальной ткани и является прогностическим фактором прогрессии заболевания [7, 8]. В литературе описана корреляция между ИЛ-17 в крови и СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду и DAS28 у пациентов с дебютом РА [11].

Таблица 3

Корреляционный анализ показателей воспаления и индекса активности DAS28 у пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией

Стадия РА	Параметры сравнения		Коэффициент корреляции Спирмена (R)	Достоверность зависимости (p)
II	ИЛ-17	СОЭ	0,82	0,007
III	DAS28	α -ФНО	0,57	0,020
IV	ИЛ-17	ЦИК	0,70	0,025
	ИЛ-17	СОЭ	0,70	0,023
	ИЛ-17	DAS28	0,65	0,043
	ЦИК	DAS28	0,62	0,010
	ЦИК	СОЭ	0,56	0,024

Вывод. У пациентов с РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, уровень про- и противовоспалительных цитокинов в крови выше при высокой степени активности заболевания (по DAS28) и большой степени разрушения суставов (IV рентгенологическая стадия). Уровень ИЛ-17 в крови пациентов взаимосвязан с активностью РА и показателями воспаления на разных стадиях заболевания.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Современные проблемы иммунопатологии ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов // Российские медицинские вести - 2001. - №2. - С. 67-69.
2. Сорока Н.Ф. Ревматоидный артрит, ассоциированный с хламидийной инфекцией / Н.Ф. Сорока // Здоровоохранение - 2009. - №1. - С. 15-19.
3. Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells / C. Dong // Nat Rev Immunol. - 2006. - №6. - P. 329–333.
4. Fischer J.A.A., Hueber A.J., Wilson S. et al. Combined Inhibition of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-17 As a Therapeutic Opportunity in Rheumatoid Arthritis / J.A.A. Fischer, A.J. Hueber, S. Wilson, et al. // Arthritis & Rheumatology - 2015. - Vol.67, №1. - P. 51–62.
5. Gaffen S.L. Biology of recently discovered cytokines: interleukin-17-a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis / S.L. Gaffen // Arthritis Res Ther. - 2004. - №6. - P. 240–247.
6. Kidd P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease / P. Kidd // Altern Med Rev. - 2003. - Vol.8, №3. - P. 223-246.
7. Kirkham B.W., Lassere M.N., Edmonds J.P. et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort) / B.W. Kirkham, M.N. Lassere, J.P. Edmonds et al. // Arthritis Rheum. - 2006. - №54. - P. 1122–1131.
8. Lubberts E., Koenders, M.I., van den Berg W.B. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models / E. Lubberts, M.I. Koenders, W.B. van den Berg // Arthritis Res Ther. - 2005. - №7. - P. 29–37.
9. Lundy S.K., Sarkar S., Tesmer L.A. et al. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes / S.K. Lundy, S. Sarkar, L. Tesmer, D.A. Fox // Arthritis Res Ther. - 2007. - №9. - P. 202.
10. Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J.K. Kolls, Y. Zheng // Immunity. - 2008. - №28. - P. 454–467.

11. Roşu A., Mărgăritescu C., Stepan A. et al. IL-17 patterns in synovium, serum and synovial fluid from treatment-naïve, early rheumatoid arthritis patients / A. Roşu, C. Mărgăritescu, A. Stepan., A. Muşetescu, M. Ene // Rom. J. Morphol. Embryol. - 2012. - Vol.53, №1. - P. 73-80.

© Талако Т.М., Варонько И.А., Буторина И.И., Сорока Н.Ф., 2016

УДК 616.914

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Утенкова Е.О.¹, Малкова Л.В.², Дубовцева М.Л.², Рябова Н.В.²

¹ГБОУ ВПО Кировская ГМА, г. Киров, Россия

²ККИБ, г. Киров, Россия

Ветряная оспа – вирусная инфекция. Принято считать, что эта детская инфекция протекает легко, без особых последствий. Между тем, согласно литературным данным, это заболевание не редко протекает с тяжелыми осложнениями, атипично и может заканчиваться летально [4]. В последние годы в статьях российских и иностранных авторов описывают атипичное течение ветрянки [1, 2, 3, 7, 10], тяжелые осложнения со стороны ЦНС, сердца и сосудов, глаз [5, 6, 8, 9, 11].

Известно, что ветряная оспа протекает тяжело у лиц с иммунодефицитом или у тех, кто получает препараты – иммунодепрессанты. В настоящее время все чаще регистрируются тяжелые случаи ветряной оспы, когда у детей нет явных признаков иммунодефицита или других отягчающих течение болезни факторов. У таких пациентов трудно предсказать неблагоприятное течение заболевания.

Клинический случай №1. Девочка, возраст 3 года 6 месяцев, поступила в инфекционную больницу 10 февраля 2009 года с жалобами на повышение температуры, сыпь на коже и слизистых, носовое кровотечение.

Больна с 3 февраля, когда на фоне температуры 37,5, появились первые везикулезные высыпания. Высыпания продолжались до 8 февраля. 9 февраля на коже появилась геморрагическая сыпь, вечером началось носовое кровотечение. Лор врач провел тампонаду носовых ходов, но кровотечение продолжалось, а геморрагическая сыпь нарастала. Утром 10 февраля машиной Скорой помощи ребенок доставлен в инфекционную больницу.

Анамнез жизни. Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности в 14 недель, кольпита, гестоза легкой степени, уреаплазмоза, микоплазмоза. Хроническая гипоксия плода. Масса тела при рождении 2940 гр. Грудное вскармливание до 2 лет. Привита согласно календарю без осложнений. Наблюдалась неврологом с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза легкой степени тяжести, синдром двигательных нарушений. Перенесла: аллергодерматит, гипохромную анемию, лимфаденит, ОРЗ.

В январе-феврале в детском саду отмечались случаи ветряной оспы.

При поступлении: состояние тяжелое. Температура 37,0. Сознание ясное. Адекватна. Менингеальных, очаговых симптомов нет. Периферическая гемодинамика удовлетворительная. На коже головы, шеи, туловища, конечностей – сухие корочки. На этих же участках множественные геморрагические элементы от точечных до 10 мм диаметром. Аналогичные элементы на слизистой рта, конъюнктив, задней стенке глотки. На ногах множественные экхимозы разной степени давности от 10 до 50 мм в диаметре. После забора крови из мочки уха кровотечение продолжалось более 15 минут, остановлено гемостатической губкой. Шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы увеличены до 3-5 мм, безболезненны. Ротоглотка не гиперемирована. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС – 140 в минуту. АД – 90/60 мм.рт.ст. Дыхание везикулярное, без хрипов, ЧДД – 28 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень селезенка не увеличены. Стул с поступления 1 раз, оформленный. Диурез не нарушен, моча светлая, прозрачная.

Общий анализ крови от 10.02.: Гб – 122 г/л, Эр- $3,9 \times 10^{12/л}$, Тр - <30000 , Лейк - $11,6 \times 10^9/л$, п – 3%, с- 53, лимф – 37, СОЭ – 51 мм/ч; 14.02.: Гб – 109 г/л, Эр - $3,7 \times 10^{12/л}$, Тр - <30000 , Лейк - $11,0 \times 10^9/л$, п – 3%, с - 54, лимф – 45, СОЭ – 37 мм/ч.

10.02.: ВСК - 8 мин 10 сек, длительность кровотечения – более 15 минут. 14.02. Длительность кровотечения – 5 мин 55 сек.

Биохимический анализ крови 10.02.: общий белок – 62,0 г/л, альбумины – 32,4 г/л, общий билирубин 14,6 мкм/л, АЛТ – 6,3 ед/л, АСТ – 21,2 ед/л, сахар – 4,35 мм/л, СРБ – 18 мг/л, фибриноген – 3,95 г/л, протромбин – 68,8%.

Общий анализ мочи 11.02: цвет- соломенный, мутноватая, плотность 1022, белок – 0,011, сахар – нет, лейкоциты – 5-7 в п/зр, эритроциты измененные – 18-20 в п/зр, цилиндры 0-1 в п/зр, фосфаты, трипельфосфаты.

Копрограмма 11.02: реакция Грегерсена отрицательная, лейкоциты – 3 -4 в п/зр, мышечные волокна, мыла, растительная клетчатка – не много.

Миелограмма от 11.02: миелограмма представлена всеми ростками кроветворения. Отмечается раздражение мегакариоцитарного ростка. Тромбоциты в препарате единичные.

Консультирована гематологом. Диагноз по результатам клинико-лабораторных данных: Ветряная оспа, атипичная, геморрагическая форма, тяжелое течение. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Полученное лечение: стол №9, преднизалон в/в 30 мг 10.02, преднизалон per os 10.02–11.02, СЗП 150 мл №2, этамзилат 2 раза в день per os, аспаркам, альмагель, метипред 250 мг в/в капельно раз в день №5, цефтриаксон 1,0 в/в раз в день №7.

14 февраля по окончании периода заразности переведена для дальнейшего лечения в детское отделение НИИГПК.

Клинический случай №2. Девочка, возраст 1 год 5 месяцев, поступила в городскую инфекционную больницу 6 июня 2010 года с жалобами на высокую температуру, полиморфную сыпь по всему телу, слабость, снижение аппетита.

Ребенок от 2 беременности, 1 родов. Беременность протекала на фоне анемии, кольпита, с угрозой прерывания на 35 неделе. Роды на 39 неделе, вес при рождении 4000 гр. Оценка по шкале Апгар 8/10. Грудное вскармливание до 2 месяцев. Из прививок имеет только БЦЖ и первую прививку от гепатита В (родители подписали отказ от дальнейшей вакцинопрофилактики). Перенесенные заболевания: ОРЗ.

Контакт по ветряной оспе с соседями.

Анамнез болезни. Заболела в ночь с 27 на 28 мая, когда поднялась температура до 38,5°C и появились единичные высыпания на туловище. 28 мая ребенок опрокинул на себя кружку с кипятком. Ночью температура поднялась до 41°C, сыпь распространилась на конечности, волосистую часть головы, лицо. С 29 мая развилось резкое ухудшение состояния. Ребенок отказывается от еды, вялый, сонливый, сыпь на коже обильная, температура до 40°C. 30 мая доставлена в ЦРБ. Назначен: ацикловир, виферон, клафоран, супрастин, дексаметазон, инфузионная терапия.

ОАК от 31 мая :эр – $4,0 \times 10^{12}$ /л, ГБ – 132 г/л, Лейк – $12,6 \times 10^9$ /л, п – 11%, с- 46, лимф. – 40%, СОЭ- 6мм/ч. ОАМ от 31 мая: моча желтая, прозрачная, белок и глюкоза не обнаружены, лейкоциты – 1-2 в п/зр. Анализ СМЖ от 4 июня: жидкость бесцветная, прозрачная, белок – 0,017 г/л, цитоз – $3,0 \times 10^6$ /л, глюкоза – 4,8 ммоль/л. Несмотря на проводимое лечение, ребенок оставался вялым, плаксивым и 6 июня по договоренности с дежурным врачом переведена в инфекционную больницу г. Кирова

При поступлении в инфекционную больницу :состояния тяжелое. Температура 37,4°C. Ребенок вялый, сонливый, аппетит снижен. На коже головы, туловища, конечностей – множественные корочки. На лбу, груди, спине – глубокие некротические элементы, диаметром до 1,5 см, глубиной до 4 мм. В ротоглотке умеренная гиперемия, периферические лимфатические узлы, мелкие, б/б. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 118 в минуту.

Живот мягкий, б/б при пальпации. Печень на 2 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме. Выставлен диагноз: Ветряная оспа, атипичное течение, некротическая форма.

Назначено лечение: цефтриаксон 1,0 в/м №10, зовиракс 125 мг 3 раза в день в/в №5, ацикловир 100 мг 4 раза в день №10, кларитин, инфузионная терапия, смазывание элементов на коже бриллиантовым зеленым.

ОАК от 06.06: ГБ – 93 г/л, эр- $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоц – $13,6 \times 10^9$ /л, п -1%, с – 43%, эоз – 3%, лимф – 37%, м – 15%, пл. клетки – 1, СОЭ – 28 мм/ч. 09.06. в реакции ИФА антитела к ВИЧ не обнаружены. ОАК от 16.06. ГБ – 97 г/л, эр- $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоц – $10,4 \times 10^9$ /л, п -2%, с – 35%, эоз – 1%, лимф – 55%, м – 6%, СОЭ – 20 мм/ч.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось. Температура все дни пребывания в ДИБ в пределах нормы, новых высыпаний не было. 16.06. в удовлетворительном состоянии ребенок выписан под наблюдение участкового педиатра.

У обеих пациенток на первый взгляд не было факторов, предрасполагающих к тяжелому течению заболевания. Единственное, что их объединяет, так это не гладкое течение беременности с угрозой прерывания. Во втором случае также можно предполагать, что атипичное течение заболевания было обусловлено стрессом на фоне термического ожога.

Описанные случаи наглядно демонстрируют, что ветряная оспа не всегда протекает легко. В связи с этим проведение вакцинопрофилактики ветряной оспы для некоторых детей является необходимой мерой. Современные реалии требуют решения вопроса пересмотра групп риска по тяжелому течению ветряной оспы для проведения специфической профилактики среди этих пациентов.

Список литературы

1. Васюнин А.В, Краснова Е.И, Куимова И.В, Гаврилова Н.И, Гайнц О.В. Геморрагическая форма ветряной оспы у детей и ее исходы по материалам собственных наблюдений, возможности профилактики // Лечащий врач – 2012 - №3 - С. 65-68.

2. Воронков М.С., Запорожский И.А., Сидельников Ю.Н., Лазарева И.Н., Корчагина Е.Г. Случай генерализованного течения ветряной оспы на фоне острого гломерулонефрита // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии – 2007 - №10 – С. 69-71.

3. Кожевина Г.И., Воронина Е.Н, Краснов А.В., Арыжаков В.П, Шестопалова А.С. Генерализованная и геморрагические формы течения ветряной оспы у детей // Мать и дитя в Кузбассе – 2005 - №1 - С. 39-41.

4. Павелкина В.Ф. Дифференциальная диагностика инфекционных экзантем - Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, - 2002. – 64 с.

5. Шарова А.А., Сабитов А.У. Клинико-иммунологические особенности тяжелой формы ветряной оспы с поражением центральной системы у детей // Системная интеграция в здравоохранении - 2011. - №11. – С. 32-33.

6. Aliva D., Dorothy M., Margot K., Fuad K. Varicella Myopericarditis Mimicking Myocardial Infarction in a 17-Year-Old Boy // Texas Heart Institute Journal - 2011 - Vol. 38, №3 – P. 288-290.

7. John W. Gnann, Jr Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications // The Journal of Infectious Diseases - 2002 - 186 (Suppl 1) – P. 891–898.

8. Johnston N.R. Red eye in chickenpox: varicella-related acute anterior uveitis in a child // BMJ Case Reports - 2010 - №10 – P. 1136.

9. Hirokuni K., Kenichi N., Nobuyoshi K., Akiko W., Shigeaki O., Susumu I. Chickenpox Chorioretinitis with Retinal Exudates and Periphlebitis Case // Rep Ophthalmol – 2012 - №3 – P. 180–184.

10. Mantadakis E., Thomaidis S., Chatzimichael A. Chickenpox-associated immune thrombocytopenic purpura // Hippokratia - 2011 - №15 - P. 190.

11. Rabah F. et.al. Postvaricella thrombosis-report of two cases and literature review // Pediatr Infect Dis J. - 2012; 31(9) - P. 985-987.

©Утенкова Е.О., 2016

УДК 616.981.21

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ЭБОЛА В МИРЕ

Флек А.А.

Казахский университет экономики, финансов и международной торговли
г. Астана, Казахстан

В 1976 году на юге Судана и в северных районах Заира наблюдались вспышки геморрагической лихорадки с очень высокой смертностью (от 60 до 87%). После исследования забора материала, полученного от заразившихся людей, был выделен вирус, по строению и свойствам сходный с вирусом Марбурга, но имеющий другой антигенный состав. Вирус получил название Эбола, а вызываемая им инфекция - лихорадка Эбола [1].

Геморрагическая лихорадка Эбола – острая вирусная

высококонтрагиозная болезнь, протекающая с поражением печени, почек, сосудистой и центральной нервной систем, которая может поражать людей любого возраста, пола и расы.

В настоящее время существует пять выявленных подвидов вируса лихорадки Эбола:

- вирус Эбола (вызывает заболевание у людей);
- вирус Судан (вызывает заболевание у людей);
- вирус Тай Лес (вызывает заболевание у людей);
- вирус Bundibugyo (вызывает заболевание у людей);
- вирус Reston (вызывает заболевание у приматов).

Когда вирус Эбола попадает в организм человека, происходит быстрое развитие лихорадки Эбола. Проникая через микроповреждения кожных и слизистых покровов в организм человека, вирус размножается в ближайших клетках лимфатической системы и затем в больших количествах выбрасывается в кровоток (проявляется высокой лихорадкой). Распространяясь по всему организму заразившегося человека, вирус внедряется в клетки всех органов и тканей (кроме костной и скелетной, мышечной ткани), где возникают некрозы. Также развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), кровь перестает сворачиваться и у человека возникают кровоизлияния и кровотечения. Смерть наступает в результате полиорганной недостаточности (тяжелые нарушения функций всех органов) и от кровотечений [2].

Специфика протекания заболевания состоит в том, что иммунная система организма реагирует на него очень вяло, практически не вырабатывая антитела, поэтому диагностировать заболевание очень сложно. Чаще всего при диагностике проводится анализом симптомов и собирается информации о контактах пациента с больными вирусом или животными-переносчиками.

В большинстве печатных и Интернет источников посвященных изучению вируса Эбола, отмечено, что инкубационный период лихорадки имеет от 2 до 21 дня. В среднем интервал между процессом инфицирования и возникновением первых симптомов варьируется от 4 до 10 дней (в странах очагах инфекции от 10-12 дней до 19-21 дня).

Во время инкубационного периода вирус активно размножается в лимфатических узлах, селезенке, других органах человека, после чего в огромном количестве выходит в системный кровоток. Выход частиц вируса в кровь является окончанием инкубационного периода и началом клинического периода лихорадки Эбола.

Начальные симптомы вируса Эбола похожи на признаки простудного заболевания (бронхит, ангина). У человека повышается температура тела до 38-40°C, возникает головная и мышечная боль, боли в

груди характеризуемые учащенным сердцебиением, сухой кашель, амимичность лица. Когда заболевание проходит стадию развития, к признакам заражения можно отнести: сильную рвоту (кровавую рвоту), сильные непрекращающиеся боли в животе, понос с кровью в виде мелены, кровоизлияния в белках глаз, кожные кровоизлияния, внутренние кровотечения (кровь не сворачивается), появление кореподобной сыпи. Иногда болезнь проявляется противоположным симптомом - психомоторным возбуждением. Из-за обширного кровотечения возникает инфекционно-токсический шок, который приводит к резкому падению артериального давления. Часто этот этап инкубационного периода является последним, т.к. в большинстве случаев наступает смерть пациента.

Случаи заболеваний лихорадкой Эбола наблюдали с 1976 по 1979 годы. Вторая волна лихорадки охватила мир в 1993 году и закончилась в начале 1997 года. В XXI веке пришла новая волна вируса. С 2000 по 2012 годы количество смертей доходило до 260 человек. В общей сложности за 40 лет существования вируса Эбола по нашим подсчетам погибло порядка 9000 человек, а количество зараженных вирусом достигло к 2016 году порядка 26000 человек.

Проводя параллель между погибшими в 1976 (280 человек) году и в 2014 году (более 4024 человек), можно сделать лишь один вывод о прогрессии вируса. В данной статье мы попытаемся разобраться в волнующих весь мир вопросах: Какой урон нанесен вирусом мировой экономике? Получит ли распространение вирус по всему миру? Существует ли вакцина от вируса Эбола?

Распространение вируса Эбола оказало негативное влияние на экономическое положение многих африканских стран. В первую очередь негативное влияние распространение вируса оказало на сферу международного туризма. Из-за опасения лихорадки Эбола произошла отмена рейсов многих мировых (British Airways, Emirates) и африканских (Arik Air, Asky) авиакомпаний в страны Западной Африки, тем самым снизилось количество туристов путешествующих преимущественно с деловыми целями. Рынки акций и облигаций африканских стран (Либерия, Сьерра-Леоне, Гвинея) столкнулись с резким оттоком финансовых средств.

Из-за вируса Эбола пострадало производство товаров широкого потребления (кофе, шоколад). Также пострадали сельскохозяйственные поставки в страны Европы. Известно, что в отдельных странах Африки очень остро стоит проблема нехватки продовольствия в связи с временным закрытием границ. Была прекращена работа многих филиалов иностранных компаний, горнодобывающих предприятий, заводов, гостиничных комплексов и др.

В настоящее время МВФ в своих прогнозах исходит из того, что влияние лихорадки Эбола в Африке в целом ограничено, но в случае

распространения вируса развитие целого контента может остановиться. С экономической точки зрения тот факт, что страны с наиболее тяжелыми вспышками лихорадки Эбола (Либерия, Сьерра-Леоне и Гвинея) малы и не играют большой роли в мировой торговле, сводит к минимуму влияние лихорадки на мировую экономику. Однако все может измениться, если лихорадка Эбола распространится на территориях более крупных стран, которые более интегрированы в мировую финансовую систему и производство, например США [3].

В свете развития геморрагического вируса Эбола в Африке, Всемирная организация здравоохранения (далее ВОЗ), объявила лихорадку Эбола угрозой международного значения, однако повсеместное распространение вируса маловероятно.

Вирус Эбола является эндемичным вирусом. Его развитие характерно для регионов с низким уровнем санитарно-эпидемиологических условий. Вирус Эбола не распространяется дальше регионов, где был найден, и где систематически провоцирует вспышки заболеваемости. Это, скорее всего, связано с климатом и тем, что переносят его животные, проживающие только в этой местности, а также с некоторыми обычаями местного населения, например, поеданием мозга обезьян (являются разносчиками инфекции). Во всех странах, где зафиксировано данное заболевание, введено чрезвычайное положение и строго контролируется въезд и выезд людей. Однако уже сегодня отмечены случаи погибших от вируса в Нигерии, Мали, Великобритании, Германии и США.

На начало 2016 года ВОЗ были предоставлены данные, которые свидетельствовали о прекращении лихорадки, однако 14 марта в Сьерра-Леоне была зафиксирована очередная смерть от вируса Эболы. Утверждать о дальнейшем распространении вируса Эбола в мировом пространстве или же о полном прекращении эпидемии в течении нескольких месяцев, никто не берется. Никто не знает, как будут складываться обстоятельства, при отсутствии качественных методов лечения.

Специфического лечения не существует, применяется симптоматическое лечение, направленное на облегчение течения болезни и борьбу с обезвоживанием и токсическим шоком. При малейшем подозрении на лихорадку Эбола, независимо от тяжести заболевания, больного в срочном порядке госпитализируют и изолируют в специальный бокс с вытяжной вентиляцией. Больному назначают кислородные ингаляции через носовой катетер. Для контроля свертываемости крови вводят гепарин. К лечению пациентов допускается только обученный персонал.

Вакцину против вируса Эбола разрабатывают уже на протяжении десятка лет. На сегодня ни одна из вакцин от вируса Эбола на сегодняшний день не одобрена ВОЗ как средство, помогающее побороть заболевание. Многие страны ведут разработки вакцины, проводят испытания на

животных. Больше всех преуспели ученые из США и Канады, выведя экспериментальные вакцины «Brincidofovir» и «VSV-EBOV».

Американский препарат «Brincidofovir» был испытан на 900 пациентах, серьезных побочных эффектов обнаружено не было. Но пока вакцина находится в стадии тестирования и одобрения ВОЗ не получила. В 2016 году начаты испытания вакцины «Brincidofovir» в Либерии [4].

Вакцина «VSV-EBOV» против лихорадки Эбола показала 100% эффективности в ходе клинических испытаний в Гвинее. В контрольной группе, которая насчитывает 2380 человек и была привита только спустя три недели, вирусом заразились 16 человек. Таким образом, анализы тестов могут свидетельствовать о том, что эффективность вакцины «VSV-EBOV», составляет от 75 до 100%. Однако, для того, чтобы быть уверенным в лекарстве, необходимы дополнительные исследования, в том числе на подростках и детях в возрасте от 6 до 17 лет. В 2016 году будут проводиться повторные изучения вакцины «VSV-EBOV», которая возможно покажет наивысший процент эффективности в борьбе с геморрагической лихорадкой Эбола и поможет предотвратить будущие вспышки вируса.

Таким образом, мировое сообщество на сегодняшний день находится на пороге получения эффективной вакцины против вируса Эбола. Надеемся, что очень скоро уникальная вакцина от смертоносной лихорадки будет представлена широким массам населения. Каждому человеку необходимо знать, что лихорадка Эбола очень опасное заболевание и во избежание заражения и смертельных последствий нужно принять все меры безопасности, чтобы обезопасить не только себя, но и общество в целом. Туристам лучше воздержаться от поездок в страны, где были зафиксированы вспышки лихорадки, в особенности со смертельным исходом.

Список литературы

1 Borisova T.G., Szymoniuk K. Economic Effects of the Spread of the Ebola Virus around the World // Tourism Education Studies and Practice, - 2014, - Vol.4, №4, - P. 139-143.

2 Опасные инфекции:
http://www.liveinternet.ru/users/idan_znich/rubric/5470932/.

3 Эбола. Новости по распространению лихорадки Эбола:
http://www.sovety-turistam.ru/ebola_novosti.html.

4 Азбука здоровья для взрослых и детей «Здравответ»:
<http://zdravotvet.ru/gemorragicheskaya-lixoradka-ebola-simptomu-puti-peredachi-prognoz/>.

© Флек А.А., 2016

РИСК ЗАВОЗА ХОЛЕРЫ В РЕСПУБЛИКУ КРЫМ

Хайтович А.Б.¹, Зинич Л.С.², Павленко А.Л.^{1,2}, Баринова О.Ю.²

¹Крымский Федеральный университет им. В.И. Вернадского, Медицинская Академия им. С.И. Георгиевского,
г. Симферополь, Республика Крым, Россия

²Федеральное государственное казенное учреждение «Противочумная станция Республики Крым», Роспотребнадзора,
г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Контроль государственных границ в настоящее время не позволяет предупредить завоз инфекционных заболеваний в любую страну мира независимо от уровня социально-экономического развития. Интенсивность миграционных процессов ежегодно увеличивается, и этому способствуют: скоростные транспортные сообщения, продолжающаяся активизация торговых, экономических и политических отношений, развитие международного туризма и отдыха. Современный международный подход к решению проблем санитарной охраны территории от завоза и распространения инфекционных заболеваний определяется созданием условий для быстрой локализации и ликвидации эпидемического (эпизоотического) осложнения с минимальным влиянием на интенсивность трансграничных перемещений [2].

Складывающаяся в последние годы эпидемиологическая ситуация свидетельствует об актуальности опасных инфекционных заболеваний, в частности холеры, которая с большой вероятностью может стать причиной событий международного значения. Наиболее неблагоприятными территориями, где ежегодно возникают эпидемические вспышки холеры, являются страны Африки, Азии и Карибского бассейна. За последние десять лет в мире зарегистрировано 3 крупные эпидемии холеры: в Анголе (2006 год), Зимбабве (2008-2009 гг.), Гаити (с 2010 г. по настоящее время). Вместе с тем вспышки холеры с регистрацией свыше 1000 больных отмечены более чем в половине стран Африки и во многих странах Азии. Эпидемия холеры на Гаити привела к заносу холеры в США, Канаду, Чили, Великобританию, Мартинике, Кубу, Германию, Венесуэлу, Мексику и Испанию [3].

Республика Крым имеет тесные международные связи со всеми странами мира, поэтому в регионе существует реальная возможность завоза инфекции любым видом транспорта из неблагополучных по холере стран, что при неудовлетворительном состоянии коммунального благоустройства может способствовать развитию эпидемических осложнений.

Цель исследования – определение риска завоза холеры на территорию Крымского полуострова.

Материалы и методы. Для определения возможных путей завоза возбудителя холеры и изучения риска распространения инфекции проведен анализ заболеваемости холерой на Украине и в Республике Крым за последние 10 лет (с 2005 по 2014 гг.) по картам эпидемиологического расследования и историям болезни. Анализ заболеваемости холерой был направлен на выявление источника инфекции, путей завоза, передачи и факторов, способствующих распространению инфекции.

Для ретроспективной оценки инфицирования возбудителем холеры были исследованы 53 сыворотки от иностранных студентов ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» (предыдущее название Медицинской Академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского), прибывших из эпидемически неблагополучных по холере стран.

Серологические исследования проводились методами постановки реакции на наличие вибриоцидных антител в сыворотке крови (РВА), на основе ферментации углеводов и развернутой реакции агглютинации (РА) [1]. В РА проводилось определение титра агглютининов к референтным и штаммам из коллекции противочумной станции: *Vibrio cholerae* ATCC 14035 O1 биовар Eltor, серовар Ogava; *V. cholerae* № 1499 O1 биовар Eltor, серовар Ogava; *V. cholerae* P-10588/1 O1 биовар Eltor, серовар Inaba; *V. cholerae* O139 № 112.

Для оценки наличия *V. cholerae* в окружающей среде, выделенных из морской, речной и сточной воды в Крыму, использовались результаты идентификации и молекулярно-генетической характеристики (гены *hly*, *wbeT*, *toxR*, *ctx*, *tcp*). Амплификация осуществлялась на аппаратах «Percin Elmer GA PCR System 2400» (производитель Percin Elmer, USA) и «Corbett R-G 3000» (производитель Corbett Resech Pty lid, Австралия).

Результаты. Крымский полуостров является территорией, которая в последние десятилетия существовала в едином социально-политическом пространстве с Украиной и в близких условиях по завозу и распространению холеры. Крупные эпидемические вспышки холеры, зарегистрированные в г. Керчь, г. Одесса (1970 г.), г. Симферополь (1994 г.), г. Николаев (1991, 1994, 1995 гг.) были вызваны токсигенными *V. cholerae* O1. Проведенные исследования выявили, что вспышки холеры происходили в результате завоза больными или носителями *V. cholerae* O1, которые содержали основные факторы патогенности, и реализовались факторы и пути широкого распространения (чаще всего водный и пищевой). Все зарегистрированные вспышки холеры происходили в летне-осенний период года, при высокой температуре воздуха, на территориях со значительной плотностью населения, при реализации массовых факторов передачи (вода,

пищевые продукты) и грубых нарушениях в эксплуатации систем водоснабжения и канализации.

В последние 10 лет в Украине были зарегистрированы заболевания, вызванные холерным вибрионом в 2007 г. (в Сумской области - 1 случай заболевания *V. cholerae O139 серогруппы* - завоз из Индии) и 2011 г. (в г. Мариуполе, Донецкая область - 57 случаев инфицирования, том числе 33 больных и 24 носительство, вызванные *V. cholerae O1 серогруппы, биовара ElTor, серовара Ogava* - вероятно завоз из стран Латинской Америки).

На занос возбудителя холеры может указывать не только регистрация заболевания среди людей, но и выявление у возбудителя холеры определенных различных генов, в том числе основных детерминант патогенности (*ctx* и *tcp*) при мониторинговых исследованиях внешней среды. В июне-июле 2010 г. в г. Ялте (Крым) при отсутствии зарегистрированных случаев заболеваний холерой у людей, была выявлена циркуляция токсигенных штаммов *V. cholerae O1 серогруппы* во внешней среде (речной, морской и в сточной воде инфекционного стационара г. Ялта), что косвенно свидетельствовало о нахождении больных (или вибрионосители) на территории города.

Оценка биологических свойств холерных вибрионов, выделенных ранее из объектов окружающей среды в г. Ялте установило, что штаммы, выявленные в 2010 г. отличались от ранее выделенных штаммов, и от штаммов, которые выделялись на других территориях Украины. Выделенные штаммы были идентифицированы как *V. cholerae O1 серогруппы биовара El Tor серовара Ogava*, содержащие основные гены патогенности (*ctx+*, *tcp+*) и ген *toxR*, относились к 15 фаговару и обладали резистентностью к левомицетину. Проведенный ретроспективный анализ позволил предположить, что занос был обусловлен больными (или носителями) холерой туристами, прибывшими из неблагополучных по холере стран и территорий.

Индикация возбудителя холеры в объектах окружающей среды позволила своевременно провести профилактические мероприятия, прервать пути передачи и предотвратить развитие эпидемического осложнения в г. Ялте в период массового скопления людей и интенсивного миграционного процесса.

Одним из возможных путей проникновения инфекции в Крым является завоз возбудителя иностранными студентами, которые ежегодно прибывают на учебу из регионов, где регистрируются эпидемические вспышки. Так при исследовании сывороток крови студентов ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», которые прибыли из неблагополучных по холере стран Африки (Нигерия, Ливия, Камерун) и Азии (Индия, Пакистан, Малайзия) у некоторых были выявлены антитела к холерным вибрионам различных сероваров и

серогрупп. Наибольшее количество проб было исследовано от студентов, прибывших из Нигерии (51%), Индии (30%), Камеруна (11%), из остальных стран – по 1-2 сыворотки (табл.).

Таблица

Результаты исследования сывороток крови студентов, прибывших в г. Симферополь из эндемичных по холере стран

№	Страна	Количество проб				
		исследо- ванных	из них положи- тельных	(в т.ч. положительных* к)		
				O1		O139
			Огава	Инаба		
1	Нигерия	27	12	7	5	6
2	Индия	16	11	9	3	2
3	Камерун	6	1	0	0	1
4	Пакистан	2	2	1	1	0
5	Малайзия	1	1	0	0	1
6	Ливия	1	0	0	0	0
	Всего	53	27	17	9	10

* - сумма значений по столбцам «Огава», «Инаба», «O139» не соответствует количеству «из них положительных», т.к. в некоторых сыворотках выявлены антитела к *V. cholerae* разных серогрупп и сероваров.

Из исследованных 53 сывороток (2010-2011 гг.), антитела к *V. cholerae* были обнаружены в 27 пробах (51%), причем в 7 сыворотках (от студентов из Нигерии, Индии) выявлены антитела одновременно к нескольким сероварам.

Наибольшее количество позитивных проб (68%) и максимальные значения титров антител выявлены к *V. cholerae O1 серогруппы, биовара Eltor, серовара Ogava* (32% от всего количества позитивных проб), *V. cholerae O1 серогруппы, биовара Eltor, серовара Inaba* (17%) и *V. cholerae O139 серогруппы* (19%).

Среди положительных проб большая часть сывороток была от студентов из Нигерии (44%) и Индии (41%). Остальные 15% положительных анализов – это единичные позитивные находки (Камерун, Малайзия, Пакистан).

Анамнестические данные показали, что студенты при отборе материала не жаловались на дисфункцию желудочно-кишечного тракта, у них отсутствовали объективные данные, которые могли бы предположить заболевание холерой или другим инфекционным заболеванием кишечной этиологии, и они не прививались против холеры. Полученные положительные результаты серологических исследований предполагают наличие постинфекционного иммунитета против холеры у 27 студентов,

приехавших на обучение из стран, где протекал активный эпидемический процесс и, вероятно, они были инфицированы ранее возбудителем холеры.

Обсуждение. В Крыму с 1971 г. внедрена комплексная система эпидемиологического надзора за холерой в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами СССР, Украины, Российской Федерации, которая согласуется с Международными медико-санитарными правилами и включает мониторинг объектов окружающей среды, обязательное обследование групп риска населения (лица с дисфункцией кишечника) на холеру и др.

Анализ результатов исследования объектов окружающей среды на наличие холерных вибрионов показывает, что в водоемах Крыма постоянно циркулируют атоксигенные штаммы холерных вибрионов, которые могут вызывать только единичные случаи заболевания. Во время вспышек холеры из объектов окружающей среды выделяются токсигенные штаммы *V. cholerae* O1, отличающиеся от типичных водных вибрионов, циркулирующих в неэпидемический период.

Республика Крым является регионом значительного риска возникновения эпидемических осложнений по холере при заносе токсигенных штаммов холерных вибрионов. Развитию эпидемического процесса холеры в основном способствуют: благоприятные экологические условия для накопления возбудителя (теплый климат, наличие водных объектов, их интенсивная органическая нагрузка и др.); низкий уровень санитарно-коммунального благоустройства (старые водопроводные, канализационные сети и очистные сооружения, которые не справляются с нагрузкой, нерегулярное водоснабжение и др.); интенсивные миграционные связи, увеличивающиеся с каждым годом.

Завоз на территорию Крыма высоко патогенных штаммов возбудителя холеры подтверждается положительными результатами серологических и молекулярно-генетических исследований. Проведение системного мониторинга внешней среды, направленного на выявление токсигенных штаммов возбудителя холеры в окружающей среде, позволяет своевременно, до развития эпидемических осложнений, выявить патоген и провести адекватные профилактические мероприятия для предупреждения развития вспышки холеры.

Выводы.

1. В Республику Крым, как на территорию с интенсивными международными связями, периодически осуществляется завоз холеры из эндемичных территорий.

2. Основными вероятными источниками инфекции являются больные (носители) туристы, работники морского транспорта, иностранные студенты и т.п.

3. Завозы холеры могут ограничиваться единичными случаями болезни или приводить к эпидемическому распространению и контаминации окружающей среды.

4. Проведение мониторинговых исследований внешней среды и обнаружение в объектах окружающей среды эпидемически опасных штаммов возбудителя холеры позволяет провести адекватные профилактические мероприятия для предотвращения развития эпидемических осложнений.

Список литературы

1. Бургасов П.Н. Холера Эль-Тор: руководство для врачей - М., Медицина; - 1976. - 264 с.

2. Международные медико-санитарные правила (2005 г.) - Женева: Всемирная организация здравоохранения; - 2008. - 90 с.

3. Cholera, 2012 // World Health Organization - 2013. - Vol.88, 31, - P. 321–336.

© Хайтович А.Б., Зинич Л.С., Павленко А.Л., Барина О.Ю., 2016

УДК 616.61-002.151

НОВОЕ В ЭТИОТРОПНОЙ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Хасанова Г.М.^{1,2}, Тутельян А.В.^{3,4}, Писарев В.М.^{4,5,6}, Хасанова А.Н.¹

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет,
г. Уфа, Россия

³ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
г. Москва, Россия

⁴ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева, г. Москва, Россия

⁵ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии
им. В.А. Неговского, г. Москва, Россия

⁶Департамент хирургии Медицинского центра Университета Небраски,
г. Омаха, США

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – вирусное инфекционное заболевание, вызываемой различными хантавирусами. Ежегодно в мире регистрируют до 100000 новых случаев ГЛПС, в основном – в странах Евразии. Актуальность вопросов лечения ГЛПС обусловлена высоким социально-экономическим ущербом, наносимым данным заболеванием, вследствие поражения лиц преимущественно трудоспособного возраста, развитием тяжёлых осложнений, длительностью восстановления нарушенных функций систем организма [2, 8, 9, 10]. Клиническая картина ГЛПС характеризуется острой почечной недостаточностью, которая сопровождается капиллярной кровоточивостью и гриппо-подобными симптомами (лихорадка, головная боль, боли в области спины и/или абдоминальной области, миалгия, тошнота, преходящая миопия) [15]. Патогенез заболевания связывают с инфицированием вирусом клеток эндотелия сосудов с последующим поражением капилляров и малых сосудов, развитием системной воспалительной реакции и шоко-подобной гипотензивной фазы [16]. Другие механизмы развития клинических проявлений ГЛПС связывают с гиперактивацией клеток врождённого и адаптивного иммунитета с вовлечением системы комплемента, иммунных комплексов, Т-клеточного и В-клеточного ответов [16-18]. Динамика содержания вирусов при ГЛПС прямо коррелирует с увеличением содержания провоспалительных цитокинов [19]. Тяжесть проявлений симптомокомплекса заболевания ассоциируется с увеличением, в первую очередь, содержания фактора некроза опухоли в крови [20, 21].

Лечение больных ГЛПС должно быть комплексным, этиологически обоснованным, учитывающим основные патогенетические звенья и этапы инфекционного процесса. Этиотропная терапия ГЛПС остаётся до настоящего времени недостаточно разработанной. Исследования последних лет посвящены поиску эффективных средств этиотропной и иммунокорректирующей терапии ГЛПС.

По данным рандомизированного, плацебо контролируемого клинического исследования, проведенного в Китае в 1988-1994 годах, была доказана эффективность рибавирина, уменьшающего вирусную нагрузку в ранние фазы болезни [7, 16]. О терапевтической эффективности рибамидила (рибавирин) сообщали Петров В.А. с соавт. (1989), Хунафина Д.Х. с соавт. (1989).

Однако применение противовирусных препаратов эффективно лишь при назначении их до 4-го дня от начала заболевания. В более поздние сроки, когда исход болезни определяется не вирусной нагрузкой, а иммунологическими сдвигами и полиорганной недостаточностью, противовирусная терапия неэффективна. В то же время большинство больных тяжёлыми формами ГЛПС, которым показана экстренная

противовирусная терапия, поступают в стационар в поздние сроки болезни, а больные с более лёгкими формами ГЛПС не нуждаются в ней. Поэтому противовирусные препараты (рибавирин и его аналоги) в лечении ГЛПС не нашли широкого практического применения.

Из средств специфической терапии были предложены способы лечения больных ГЛПС иммунной плазмой и человеческим иммуноглобулином [1, 14].

Применение гипериммунной плазмы с высоким титром антител 1:4000 у больных тяжёлой формы ГЛПС, достоверной терапевтической эффективности не показало. О применении донорского специфического иммуноглобулина против ГЛПС сообщается в работах Haifeng H. (1988), Хунафиной Д.Х. (1995), Амировой Г.Ф. (1994). Иммуноглобулин вводили внутримышечно, ежедневно от 3 до 6 мл в течение 2-3 дней. Ранее назначение препарата (до 5 дня болезни) при средней и тяжёлой форме заболевания способствует более благоприятному течению заболевания, выражающегося в снижении симптомов интоксикации, сокращению олигоанурического периода, уменьшению осложнений. Препарат положительно влиял на динамику иммунологических показателей: снижал уровень ЦИК, содержание IgG и IgA, противопочечных аутоантител, комплементарную активность. При назначении иммуноглобулина в более поздние сроки (на 6-7 дни и позже) положительный терапевтический эффект был слабее.

Вместе с тем, в литературе имеются сведения о негативном влиянии пассивной иммунотерапии на фоне начавшегося инфекционного процесса. Так было установлено, что введённые антитела угнетали активный иммуногенез тем больше, чем выше их уровень в сыворотках. Предположительно, введённые антитела связывают антиген, что в конечном итоге приводит к снижению антигенного стимула.

Поиски других способов лечения ГЛПС привели к тому, что одним из перспективных способов лечения вирусных заболеваний стало назначение интерферонов.

Накоплен опыт применения интерферонов в терапии ГЛПС [2]. Интерфероны обладают противовирусным и иммуностропным эффектом. В отличие от антител, способных нейтрализовать лишь определённый вирус, интерферон подавляет размножение большинства вирусов намного раньше, чем генерируются специфические реакции иммунитета. При этом интерферон обладает и иммуностимулирующим действием, усиливая продукцию антител В-лимфоцитами и активацию макрофагов.

Морозов В.Г. (1993), Иванов К.С. с соавт. (1992), применяли реаферон (генноинженерный рекомбинантный α -интерферона) в комплексной терапии больных ГЛПС и отметили клиническую эффективность препарата.

Валишин Д.А. (1999) показал эффективность назначения α -интерферона больным ГЛПС до 5-6 дня болезни, в виде суппозиторий с активностью 30000 МЕ каждая, по 1 свече 4 раза в сутки. Продолжительность при лёгкой и среднетяжёлой форме заболевания – 7 дней, при тяжёлой – 10 дней. Янбаев Б.Ш. с соавт. (1996) использования α -интерферона в свечах в суточной дозе 240000 МЕ в течение 7 дней в ранние сроки заболевания и также показали его эффективность. Мавзютова Г.А. (1996) доказала эффективность применения α -интерферона в свечах по 30000 МЕ 3-4 раза в течении 4-5 дней, но не позже 6 дня болезни. Положительный эффект препарата заключался в повышении количества Т-лимфоцитов, активации фагоцитоза, уменьшении длительности лихорадочного и олигоанурического периодов.

В работе Мурзабаевой Р.Т. (2003) дана положительная оценка клинико-иммунологической эффективности виферона в свечах (рекомбинантного α -интерферона 2) в лечении ГЛПС, при назначении его до 5 дня болезни.

Современным направлением в клинической иммунологии является разработка иммуностропных препаратов нового поколения – индукторов интерферонов. Преимущество данных препаратов в том, что они стимулируют выработку собственных интерферонов, которые не обладают антигенностью.

В работах Валишина Д.А. (1999), Бургановой А.Н. (2001), Мурзабаевой Р.Т. (2003), Абдуловой Г.Р. (2000) показана эффективность йодантипирина. Препарат обладает противовоспалительными, антивирусными, интерферогенными свойствами. Йодантипирин является активным индуктором α - и β -интерферонов, повышает активность фибробластов и индуцирует антивирусную резистентность. Для лечения ГЛПС препарат назначался в ранние сроки (до 5 дня болезни) по 0,2 гр. 3 раза в день в течении первых 4 дней, затем по 0,1 гр. 3 раза в течении следующих 5 дней. Недостатки назначения йодантипирина были связаны, в основном с тем, что он имеет таблетированную форму, кроме того, у части пациентов отмечается повышенная чувствительность к компонентам препарата, что ограничивало его приём у 1/3 больных вследствие развития выраженного диспепсического синдрома в олигоанурическом периоде тяжёлой формы ГЛПС.

Одним из новых препаратов индукторов интерферона является анандин. Это низкомолекулярный индуктор цитокинов (интерферонов, интерлейкинов), эффективен против многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов, обладает иммуномодулирующей (стимулирующей и корригирующей), а также противовоспалительной активностью. Бурганова А.Н. (2001) и Мурзабаева Р.Т. (2003) показали клинико-иммунологическую эффективность применения анандина у больных ГЛПС. Препарат вводили

по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течении 5 дней в лихорадочный период болезни. Однако при тяжёлом течении заболевания назначение анандина по данной схеме оказывалось недостаточно эффективным. В тоже время, при сравнительной оценке клинико-иммунологической эффективности анадина и йодантипирина Бургановой А.Н. (2001) был сделан вывод, что при среднетяжёлой форме ГЛПС их лечебное воздействие было близким, а при тяжёлой форме заболевания анандин оказывает более выраженный терапевтический эффект.

При применении других индукторов интерферонов, таких как амиксин и спленопид, тоже были получены положительные результаты.

В настоящее время показана эффективность иммунотерапии ГЛПС рекомбинантными цитокинами. Включение рекомбинантного IL-2 – Ронколейкина[®] в комплекс терапии ГЛПС по данным Иванис В.А. (2004) является эффективным методом коррекции иммунной недостаточности у больных тяжёлыми и среднетяжёлыми формами ГЛПС. Исследования Юдинцевой Е.В. (2009) показали, что назначение Ронколейкина[®] в терапию ГЛПС способствует уменьшению проявлений острой почечной недостаточности.

Применение цитокинов в качестве фармакологических средств предполагает усиление или изменение того или иного звена иммунитета в системе каскадной регуляции иммунной реакции организма.

В физиологических условиях цитокины продуцируются непосредственно в межклеточное пространство, где оказывают влияние по аутокринному (на саму клетку) или по паракринному (на рядом расположенные клетки) типу действия, что обеспечивает высокие концентрации цитокинов среди клеток ближайшего окружения и обеспечивает определённую избирательность действия цитокинов. Напротив, поступая в кровь при парентеральном введении, циркулируя с кровью, распределяясь по органам и тканям, цитокины утрачивают паракринный тип действия и приобретают не свойственные им эндокринные эффекты. Поэтому введение в организм экзогенных цитокинов может нарушать специфику их действия и вызывать серию параллельных и побочных эффектов.

Одним из наиболее перспективных и постоянно расширяющихся направлений иммунофармакологии является разработка и применение регуляторных пептидов в качестве патогенетической и иммунокорректирующей терапии у больных инфекционной и неинфекционной патологии.

Препарат Имунофан (НПП «Бионокс», г. Москва) является иммунорегуляторным пептидом нового, четвёртого поколения. Это гексапептид (Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) полученный путём синтеза и модификации последовательности

аминокислотных остатков активного участка тимического гормона – тимопоэтина.

Результаты исследований показали, что иммунорегулирующее действие гормонов семейства тимозинов и тимопоэтинов опосредуется индукцией синтеза медиаторов – простагландинов группы E_2 ($ПГЕ_2$). Специфическое действие $ПГЕ_2$ проявляется в способности ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов и стимулировать их дифференцировку. При ингибировании синтеза $ПГЕ_2$ например нестероидными противовоспалительными средствами, такими как индометацин, иммунорегулирующее действие естественных тимических гормонов полностью утрачивается. В отличие от естественных гормонов тимуса и их производных первого и второго поколения Имунофан оказывал иммунорегулирующее действие на фоне блока синтеза $ПГЕ_2$. Интересно, что имунофан (раннее название субстанции препарата – тимогексин) оказывал регуляторное воздействие на продукцию клетками иммунной системы мыши и человека ключевого провоспалительного цитокина – ФНО [2, 4]. В этих работах нами было впервые показано, что у больных с высоким уровнем продукции фактора некроза опухоли Имунофан снижает содержание, а у больных, для которых характерен низкий уровень продукции фактора некроза опухоли, введение Имунофана вызывает стимуляцию его продукции. При этом механизм торможения продукции ФНО был обусловлен имунофан(тимогексин)-индуцированной стимуляцией высвобождения молекул, эффективно связывающих ФНО.

Последние два свойства этого препарата – иммунорегулирующий эффект вне зависимости от простагландинов и способность ингибировать высокую продукцию ФНО клетками иммунной системы человека имеют исключительно важное значение для обоснования лекарственного применения Имунофана в терапии больных ГЛПС, поскольку имеют непосредственное отношение к регуляции патогенетических цепей развития ГЛПС.

В работе Мирсаевой Г.Х. с соавт. (2000) было показано достоверное снижение $ПГЕ_2$ в динамике заболевания, более выраженное в олигоурической период. Причём, снижение уровня $ПГЕ_2$ применяется для оценки формы тяжести заболевания. Это обстоятельство объясняет отсутствие эффекта от назначения тимогена в терапии ГЛПС. Тимоген не оказывал иммунорегулирующего действия на фоне резкого снижения синтеза $ПГЕ_2$ у больных ГЛПС.

Особый интерес представляет действие Имунофана на синтез ИЛ-2 мононуклеарными клетками. Исследования показали, что Имунофан стимулирует образование ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками и повышает чувствительность лимфоидных клеток к этому цитокину, в том числе, при воздействии экологически неблагоприятных факторов [5].

Данные факты имеют немаловажное значение для обоснования лекарственного применения Имунофана в терапии больных ГЛПС. Так, в работе Иванис В.А. (2004) было показано, что одним из прогностических признаков тяжёлого и осложнённого течения ГЛПС служит более низкий уровень IL-2, а по данным Юдинцевой Е.В. (2009) коррекция уровня IL-2 приводит к уменьшению проявлений острой почечной недостаточности при ГЛПС.

Как известно, одним из основных звеньев патогенеза ГЛПС является интенсификация процессов перекисного окисления липидов [6]. При среднетяжёлой и тяжёлой форме ГЛПС повышенное содержание продуктов липопероксидации на фоне ослабления антиоксидантной защиты наблюдается уже в лихорадочном периоде, достигает максимального значения в олигурическом периоде. Несмотря на наличие тенденции к нормализации показатели интенсивности ПОЛ остаются достоверно выше нормальных величин к моменту выписки больных из стационара. При осложнённом течении ГЛПС липопероксидация характеризуется «всплеском» накопления в крови продуктов ПОЛ и крайне выраженным угнетением антиоксидантной защиты. В литературе имеются единичные сообщения о коррекции антиоксидантной защиты при ГЛПС.

Учитывая современные представления об этиологии и патогенезе ГЛПС, лекарственная терапия должна сочетать воздействие на систему иммунитета и на коррекцию антиоксидантной защиты. В этом плане весьма привлекателен Имунофан сочетающий в себе иммунокорректирующие и антиоксидантные свойства. Антиоксидантный эффект Имунофана связан с индукцией эндогенных антиоксидантов: супероксиддисмутазы, церулоплазмينا и лактоферрина. Эти белки осуществляют обезвреживание и элиминирование свободнорадикальных соединений и переводят радикал супероксиданион в перекись водорода, которую разлагает каталаза до воды. Таким путём осуществляется защита и выделение свободнорадикальных соединений из организма. Иммунокорректирующий и антиоксидантный эффект Имунофана доказан при целом ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний. Учитывая полученные в последние годы данные о ключевом значении иммунопатологических механизмов и свободнорадикальных процессов в патогенезе ГЛПС, представляется весьма актуальным совершенствование терапии направленной на данные звенья патогенеза.

Мы изучили эффективность Имунофана в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Имунофан назначался в дозе 50 мкг/мл внутримышечно один раз в сутки №10, через день, начиная с лихорадочного периода заболевания [10, 11, 12].

Исследования показали, что включение Имунофана в комплексную терапию ГЛПС способствует статистически достоверному уменьшению

уровня TNF- α , IL-4, IL-10 и повышению уровней INF- γ и IL-2, оказывало нормализующее действие на показатели клеточного иммунитета, увеличивало индекс индукции и ёмкость функционального резерва фагоцитов, что сопровождалось положительным клиническим эффектом. Отмечена хорошая переносимость препарата Имунофан [10, 11, 12].

Таким образом, изучение клинико-иммунологической эффективности Имунофана при ГЛПС показало целесообразность применения Имунофана в комплексной терапии больных и реконвалесцентов ГЛПС в качестве иммунокорректирующего и антиоксидантного средства.

Список литературы

1. Амирова Г.Ф. Особенности течения ГЛПС на фоне лечения плацентарным альбумином и специфическим иммуноглобулином: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Челябинск, - 1994. – 23 с.
2. Лешин А.А., Писарев В.М., Кремлев С.Г., Лебедев В.В., Тутельян А.В. Фактор некроза опухоли и возможности коррекции его продукции у больных с гнойно-септическими осложнениями терминальных состояний // Анестезиология и Реаниматология, - 1993, - №4, - С. 38-40.
3. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук – М., - 2003. – 47 с.
4. Писарев В.М., Тутельян А.В., Данилина А.В., Кремлев С.Г., Ткачева Т.И., Лебедев В.В., Певницкий Л.А. Механизмы ингибиции фактора некроза опухоли-альфа синтетическим гексапептидом - имунофаном // Вопросы мед. химии - 1995, - 2, - С. 11-15.
5. Писарев В.М., Баймуканова Г.К., Тутельян А.В., Певницкий Л.А., Лебедев В.В. Иммунокорректирующее действие нового синтетического гексапептида имунофана при фармакологически индуцированном и экологическом иммунодефицитах // Вестник РАМН, - 1995, - 12, - С. 22-27.
6. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Процессы липопероксидации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Наука и образование в XXI веке: Сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч.-практ. конф. В 5 ч., – М.: АР-Консалт, - 2015. - Ч.1. – С. 45–46.
7. Хаггинс Д. Перспективное, дважды шифрованное, одновременное, плацебоконтролируемое клиническое исследование внутривенной терапии рибаверином геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д. Хаггинс, Ч. Сян, Т. Косгрифф: Тез. докл. межд. симпозиума по геморрагической лихорадке с почечным синдромом – Л., - 1991. – С. 15.
8. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М.

Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №1. – С. 57-59.

9. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №4. – С. 45-47.

10. Хасанова Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дисс. ... д.м.н. - Москва, - 2012. - 316 с.

11. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммунофана в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы - 2011. - №1. - С. 37.

12. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и иммунофана у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журнал инфектологии - 2011. - Т.3. №3. - С. 79-85.

13. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Международный академический вестник – 2015. – №1(7). – С. 148-150.

14. Haifeng H. High-titer immunoglobulin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) / H. Haifeng // Proceedings of International Symposium on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome – Hubei (China), - 1988. – P. 162.

15. Zou L.X., Chen M.J., Sun L. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. // Int. J. Infect Dis. - 2016; - 43: - P. 95-100.

16. Jiang H., Du H., Wang L.M., Wang P.Z., Bai X.F. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture // Front Cell Infect Microbiol. - 2016; - 6: - P. 1.

17. Schonrich G., Rang A., Lutteke N., Raftery M.J., Charbonnel N., Ulrich R.G. Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans // Immunol Rev - 2008; - 225: - P. 163–189.

18. Khaiboullina S.F., Morzunov S.P. Hantavirus: molecular biology, evolution and pathogenesis // Curr. Mol. Med. - 2005, - 5, - P. 773–790.

19. Korva M., Saksida A., Kejžar N., Schmaljohn C., Avšič-Županc T. Viral load and immune response dynamics in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome // Clin. Microbiol. Infect. - 2013; - 19(8): - E. 358-366.

20. Kyriakidis I., Papa A. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome // Virus Res. - 2013; - 175(1): - P. 91-94.

21. Dong Y.Y., Shi D.S., Li M., Dai P.F., Wang X.L., Xie M. Elevated serum levels of decoy receptor 3 are associated with disease severity in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // Intern. Emerg. Med. - 2015; - 10: - P. 567–573.

© Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Писарев В.М., Хасанова А.Н., 2016

УДК 616.61

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Хасанова Г.М.^{1,2}, Валишин Д.А.¹, Хасанова А.Н.¹, Абдрахманова Н.И.³

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрав России, г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет
Минобрнауки России, г. Уфа, Россия

³ГБУЗ РБ Инфекционная клиническая больница №4, г. Уфа, Россия

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое хантавирусное зоонозное инфекционное заболевание, которое характеризуется циклическим течением, развитием интоксикационного синдрома, системным поражением сосудов микроциркуляторного русла, гемодинамическими расстройствами и поражением почек. ГЛПС широко распространена в различных регионах России и мира [1, 4, 5]. По заболеваемости ГЛПС Россия стоит на втором месте в мире после Китая. ГЛПС является ведущей природно-очаговой инфекцией в краевой патологии Республики Башкортостан (РБ). Характерной особенностью заболеваемости ГЛПС в РБ, является преобладание среди заболевших городского населения (70,2% за весь период наблюдения), причём более половины перенёсших ГЛПС в РБ – жители Уфы (50,6%) [20]. Среди заболевших ГЛПС преобладают рабочие (44,6%), в т.ч. рабочие промышленных предприятий [7, 8].

Уфа – наиболее насыщенный промышленными предприятиями город РБ, на долю которого приходится около 40% всей продукции выпускаемой в республике. На территории Республики Башкортостан

расположены предприятия и организации более 200 отраслей промышленности. Наибольший вклад в загрязнение атмосферного воздуха республики вносят предприятия топливно-энергетического комплекса, который включает в себя такие крупные отрасли промышленности, как нефтедобывающая, нефтеперерабатывающая, нефтехимическая, химическая и электроэнергетическая. Техногенное загрязнение среды обитания токсичными металлами вызывает их повышенное поступление в организм человека, что приводит к снижению эссенциальных элементов и другим неблагоприятным последствиям. Нарушение соотношения эссенциальных и токсичных элементов в различных биологических средах человека, так называемые дисэлементозы, весьма характерны для жителей современных крупных промышленных городов.

Учитывая широкое распространение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Уфе, нарушение функции почек при данном заболевании, а так же экологическую обстановку крупного промышленного города, мы поставили цель изучить содержание эссенциальных и токсичных микроэлементов в плазме крови у жителей Уфы, перенесших ГЛПС, при длительном наблюдении.

Содержание эссенциальных и токсичных микроэлементов в плазме крови изучено у 198 мужчин перенесших ГЛПС в течении 1 месяца, 6-12 месяцев, 1-3 года. Возраст обследуемых 18-45 лет. Заболевание ГЛПС средней тяжести перенесли 126 чел., тяжелой формы - 72. В контрольную группу вошли 29 практически здоровых уфимцев, не имеющих в своей производственной деятельности контакта с токсичными микроэлементами.

Результаты наших исследований свидетельствуют о значительном изменении элементного статуса после ГЛПС. В фазе ранней реконвалесценции, до 1 месяца отмечается повышенное содержание в плазме крови таких микроэлементов, как свинец, алюминий, стронций, хром, железо и никель. Так концентрация алюминия в плазме крови в данный период составляет $0,28 \pm 0,03$ мкг/мл, что в 3,1 раза больше, чем в контрольной группе ($0,09 \pm 0,02$). Концентрация стронция в первый месяц после заболевания составляет $0,11523 \pm 0,023$ мкг/мл, что в 7,2 раза выше, чем в контрольной группе ($0,016 \pm 0,02$ мкг/мл). Концентрация свинца в данный период ($0,0063 \pm 0,0005$ мкг/мл), что в 3,2 раза больше, чем в контрольной группе ($0,002 \pm 0,0005$ мкг/мл). Концентрация алюминия, стронция, хрома и никеля у перенесших ГЛПС выше, чем в контрольной группе даже через 1-3 года.

Содержание эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов, таких как хром, железо, медь и никель в плазме крови уфимцев в первый месяц после ГЛПС выше, чем у здоровых жителей города Уфы. Причем хрома в 24,5 раза ($0,098 \pm 0,01$ мкг/мл и $0,004 \pm 0,003$

мкг/мл), а никеля в 14,3 раза больше в 1 месяц после ГЛПС по сравнению с контрольной группой ($0,043 \pm 0,004$ мкг/мл и $0,003 \pm 0,0005$ мкг/мл $p < 0,05$).

Содержание железа в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе ($2,97 \pm 0,2$ мкг/мл и $1,9 \pm 0,1$ мкг/мл $p < 0,05$). Концентрация меди у переболевших ГЛПС была выше, чем в контрольной группе, но различия были не достоверны.

В течение периода наблюдения концентрация хрома, железа и никеля у перенесших ГЛПС уменьшалась и через 6-12 месяцев концентрация железа достоверно не отличалась от концентрации железа у здоровых жителей города Уфы. Содержание хрома и никеля у перенесших ГЛПС были достоверно выше, чем у здоровых жителей Уфы даже через 1-3 года.

Выявленные нарушения микроэлементного баланса можно объяснить тем, что при ГЛПС нарушается один из основных путей выделения микроэлементов – почки. В свою очередь все изучаемые микроэлементы обладают нефротоксичным действием и усиливают тяжесть заболевания. Таким образом, даже в течение 3 лет после ГЛПС, не происходит окончательного восстановления микроэлементного статуса, что может привести к нарушениям неспецифического иммунитета [6, 9, 11, 12, 15, 18, 19] и другим последствиям дисмикрэлементозов, что требует проведения дополнительной терапии с учетом экологической обстановки крупного промышленного города. По нашему мнению данная терапия должна быть направлена не только в назначении медикаментов [14], но и в обучении пациентов правилам рационального питания, здорового образа жизни и снижения факторов риска развития осложнений ГЛПС [2, 3, 10, 13, 16, 17].

Список литературы

1. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Мордовия // Актуальные вопросы экологии человека: Сборник научных статей участников Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием в 3-х томах – Уфа: РИО ИЦИПТ, - 2015. - Т.2. – С. 146-149.

2. Хасанова Г.М. Комплексная реабилитация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом – Уфа: РИЦ БашГУ, - 2011. – 276 с.

3. Хасанова Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: диссер. ... д.м.н. - Москва - 2012. - 316 с.

4. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета - 2007. - Т.12. №1. - С. 57-59.

5. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета - 2007. - Т.12. №4. - С. 45-47.

6. Хасанова Г.М., Арсланова А.А., Хасанова А.Н. Новое в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Академический журнал Западной Сибири - 2014. - Т.10. №3(52). - С. 82-83.

7. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан // Международный академический вестник - 2015. - №1(7). - С. 148-150.

8. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Тутельян А.В., Хунафина Д.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: современные аспекты патогенеза, клинического течения, лечения и реабилитации: монография - Уфа, - 2014.

9. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Тутельян А.В. Взаимосвязь фагоцитарной активности лейкоцитов с содержанием эссенциальных и токсичных микроэлементов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Актуальные вопросы экологии человека: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием - 2015. - Т.3. - С. 187-192.

10. Хасанова Г.М., Исхаков Э.Р. Разработка образовательного комплекса в реабилитации больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Проблемы управления здравоохранением - 2010. - №51. - С. 82-85.

11. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Связь показателей иммунного и микроэлементного статусов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Вестник Мордовского университета - 2013. - №1-2. - С. 175-177.

12. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Связь витаминно-микроэлементного баланса с цитокиновым статусом при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Российский иммунологический журнал – 2013. – Т.7(16). №4. – С. 445-450.

13. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Хасанова А.Н. Фактическое питание пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом // Вопросы питания - 2015. - Т.84. №6. - С. 58-62.

14. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Арсланова А.А. Применение иммунорегуляторного пептида в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Академический журнал Западной Сибири - 2014. - Т.10. №2. - С. 109.

15. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р., Хасанова А.Н. Содержание микроэлементов в плазме крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у рабочих промышленных предприятий города Уфы // Вестник Башкирского государственного медицинского университета - 2013. - №4. - С. 80-85.

16. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Ахмадуллина Г.Х., Бурганова А.Н. Эффективность образовательной программы для реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Вестник Башкирского государственного медицинского университета - 2013. - №4. - С. 92-101.

17. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А., Сабилов Р.М. Новое направление в реабилитации больных, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом // Журнал инфектологии - 2011. - Т.3. №2. - С. 52-55.

18. Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Взаимосвязь показателей клеточного иммунитета и микроэлементного состава крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Международный академический вестник - 2014. - №2. - С. 6-9.

19. Хасанова Г.М., Янгуразова З.А. Новые механизмы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы экологии человека: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием - 2015. - Т.3. - С. 196-201.

20. Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х., Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г., Хасанова Г.М. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе // Вестник Башкирского государственного медицинского университета - 2013. - №4. - С. 110-114.

© Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Абдрахманова Н.И., 2016

ИНФОРМИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ О ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Хасанова Г.М.^{1,2}, Ахмадуллина Г.Х.¹, Хасанова А.Н.¹

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрав России, г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет
Минобрнауки России, г. Уфа, Россия

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает ведущее место по заболеваемости людей среди природно-очаговых инфекционных болезней в Российской Федерации. Заболевания ГЛПС на сегодняшний день регистрируются в 50 из 54 районов Республики Башкортостан (РБ). По этому показателю Башкортостан вышел на первое место среди прочих субъектов Российской Федерации.

Широкое распространение ГЛПС, высокие показатели заболеваемости, которая сопровождается длительным периодом временной нетрудоспособности, обуславливают высокую социальную и медицинскую значимость ГЛПС в РБ, а также определяют необходимость оптимизации профилактики данного заболевания. Здесь на первое место выходит своевременное и полное информирование населения о причинах, характере заболевания, методах защиты и т.д.

В целях изучения уровня знания населения о ГЛПС нами был проведен опрос уфимцев на тему «Осведомленность населения г. Уфы о геморрагической лихорадке с почечным синдромом».

Методы. В рамках исследования было опрошено 448 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Согласно проведенным ранее исследованиям, именно в данном возрастном периоде регистрируется наибольшее число заболевших [3, 4]. Анкета была разделена на 2 тематических блока: 1) знания населения о ГЛПС; 2) источники информации о ГЛПС.

В первом блоке респондентам предлагалось ответить на вопросы касающиеся эпидемиологии ГЛПС, симптоматики болезни, и её осложнениях. Во втором блоке основное внимание было сосредоточено на источниках информации населения о геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Результаты. Выяснилось, что большинство респондентов среди первых симптомов заболевания называют слабость – 46,4%; 14,7% опрошенных на первое место из первичных проявлений заболевания поставили насморк, 3,5% - кашель, 4,2% респондентов затруднились

ответить. Только 31,2% опрошенных первым симптомом ГЛПС назвали высокую температуру.

На вопрос «Кто является переносчиком ГЛПС?» 80,3% выбрали вариант «мыши», 4,1% - крысы, 2,2% - белки и 1,4% опрошенных – человек, 12% - затруднились ответить.

74,1% считают, что ГЛПС передается, воздушно-пылевым путем, а также через продукты питания, в то же время 23,6% полагают, что ГЛПС передается только воздушно-капельным, 2,3% затруднились ответить.

В вопросе о способах защиты от ГЛПС ответ «респиратор (маска), влажная уборка», дали 59,4% опрошенных, 19,7% в качестве средства защиты выбрали только влажную уборку, а 15,2% только респиратор, 5,7% затруднились ответить.

57,2% опрошенных в качестве осложнений ГЛПС указали только заболевания почек. При этом возможность поражения иных органов и систем выбрали 2,4% респондентов, затруднились ответить 40,4%

Что касается источников информирования населения о заболевании, то здесь вырисовывается следующая картина:

В качестве основного источника информации о ГЛПС уфимцы выделили:

- > родственников, друзей, знакомых - 58,2%;
- > телевидение и радио - 25,2%;
- > лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) – только 14,7%;
- > другие источники - 1,9%

62,5% респондентов считают профилактическое информирование о ГЛПС недостаточным, что является вполне естественным, учитывая тот факт, что большую часть сведений о ГЛПС респонденты получают от своих близких.

Между тем основная роль в увеличении информирования населения о заболевании, по данным опроса, отводится следующим источникам: 65,6% - телевидению; 27,9% - ЛПУ и медицинским работникам: наружной рекламе - 4,1%; печатной продукции (включая прессу) - 2,4%.

Обсуждение результатов и выводы. Анализ результатов исследования показал неплохой уровень знания населения о путях передачи ГЛПС, но горожане практически не знают о том, что переносчиками геморрагической лихорадки с почечным синдромом помимо мышей могут быть другие мышевидные грызуны. Население плохо осведомлено о первых симптомах ГЛПС и об осложнениях при данном заболевании. Этим фактом можно объяснить позднее обращение за медицинской помощью больных ГЛПС.

Основным источником информации о ГЛПС для жителей столицы выступают родственники, друзья и знакомые, а не учреждения системы здравоохранения и не СМИ.

Таким образом, необходимо повышать осведомленность населения о ГЛПС, причем информация должна содержать больше сведений о переносчиках заболевания, первых симптомах и осложнениях ГЛПС.

Требуется активизировать работу ЛПУ по профилактике ГЛПС, в том числе применяя инновационные методы информационно-образовательных технологий, такие как школы для пациентов [1, 5, 6].

Необходимо активно использовать теле- и медиа ресурсы для профилактического информирования о геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Это могут быть тематические передачи, рекламные ролики, сюжеты в выпусках новостей и т.д.

Список литературы

1. Васильев О.В., Королева И.П., Лаврова Е.А., Алуф О.Б. Школы здоровья для пациентов - одна из мер вторичной и первичной профилактики // Медицинская сестра - 2013. - №4. - С. 8-12.

2. Хасанова Г.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в республике Башкортостан: современные аспекты патогенеза, клинического течения и реабилитации - Уфа: РИЦ БашГУ. - 2011. - 246 с.

3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан // Международный академический вестник - 2015. - №1(7). - С. 148-150.

4. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета - 2007. - Т.12. №4. - С. 45-47.

5. Хасанова Г.М., Исхаков Э.Р. Разработка образовательного комплекса в реабилитации больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Проблемы управления здравоохранением - 2010. - №51. - С. 82-85.

6. Хасанова Г.М. Комплексная реабилитация больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: монография - Уфа: РИЦ БашГУ, - 2011. - 276 с.

© Хасанова Г.М., Ахмадуллина Г.Х., Хасанова А.Н., 2016

**АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ
ДЕТОКСИКАЦИИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Хасанова Г.М., Хасанова А.Н., Сафиуллина Ф.Л., Вихарева О.Д.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет,
г. Уфа, Россия

ГБУЗ РБ Городская клиническая больница №13, г. Уфа, Россия

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в нашей стране занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. На территории Республики Башкортостан (РБ) природные очаги ГЛПС являются самыми активными и крупными в России. Это можно объяснить высокой эпидемиологической активностью очагов инфекции, зарегистрированных в РБ, тесными контактами населения с открытой природой, а также воздействием неблагоприятных экологических факторов на здоровье населения [1-3]. Известно, что техногенное загрязнение окружающей среды вызывает накопление токсичных микроэлементов в организме человека, а почки являются органом-мишенью для большинства металлов. Необходимым условием проявления действия ксенобиотиков является повышенная чувствительность организма, которая формируется при наличии определенного генетического фона. В этой связи представляется важным исследование особенностей генетических систем, контролирующих процессы детоксикации у больных ГЛПС.

Цель исследования: определить прогностическую значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Материалы и методы исследования. Молекулярно-генетическое обследование проведено у 292 больных ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров. Исследование проводилось в Научной лаборатории кафедры биологии БГМУ (зав. кафедрой Викторова Т.В.) и в лаборатории «Ситилаб – Башкортостан», г. Уфа.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом (1 мл глюгицира) в соотношении 4:1. Для выделения ДНК использовался стандартный метод

фенольно-хлороформной экстракции [4]. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК.

Анализ полиморфных локусов генов CYP1A1, GSTM1 и GSTP1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (город Москва), в автоматическом режиме с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows, RxC и WinPEPI. Среднее значение (M) и ошибку среднего значения (m) вычисляли в Microsoft Excel [5].

Силу ассоциаций маркеров с риском развития и клиническими особенностями ГЛПС оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). $OR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска»), $OR < 1$ - как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»), $OR = 1$ считали отсутствием ассоциации.

Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия Манна-Уитни. Степень взаимосвязи между признаками оценивали методом корреляционного анализа по Спирмену, путём вычисления коэффициента корреляции (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Гены детоксикации фазы II представлены в основном генами, контролирующими синтез, суперсемейство глутатионтрансфераз и ариламин-N-ацетилтрансфераз. Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами C, N, S, O широкого спектра соединений. Глутатион-S-трансферазы присутствуют в самых разных тканях. Особенно высока их концентрация в печени, плаценте, лёгких, мозге, почках, кишечнике [6]. Суперсемейство глутатионтрансфераз состоит из пяти классов: альфа (α), мю (μ), пи (π), тета (θ) и зет (z). Ген GSTP1 находится на хромосоме 11 (11.g13). Высокий уровень экспрессии гена GSTP1 был обнаружен в тканях, на которых внешняя среда оказывает наибольшее влияние (эпителий лёгкого, мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта).

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена GSTP1 выявил статистически значимые различия между общей выборкой больных и контрольной группой. Несмотря на то, что в обеих группах чаще встречается генотип AA, доля лиц с данным генотипом в контроле оказалась значительно выше - 58,5%, чем среди больных (45,7%). Как следует из представленных в таблице результатов, гетерозиготный генотип

AG в 1,3 раза чаще встречался у больных (51,4%) по сравнению с контрольной группой (39,2%). Статистический анализ подтверждает наличие достоверных различий по частоте гетерозиготного генотипа между группами и позволяет использовать его в качестве генетического маркера, ассоциированного с повышенным риском развития ГЛПС при уровне отношения шансов OR=1,6 (CI=1,0÷2,58).

Статистический анализ не выявил достоверных различий по частоте встречаемости гомозиготного по мутации генотипа GG у больных ГЛПС и в контрольной группе.

Это можно объяснить редкой частотой указанного маркера, который встречается лишь на 3 хромосомах из 584 у больных ГЛПС и в 9 случаях из 844 проанализированных хромосом контрольной группы.

С учётом клинико-лабораторных показателей, характеризующих течение заболевания, в общей группе больных ГЛПС мы выделили 2 подгруппы: 1) больные тяжёлой формой заболевания; 2) больные со среднетяжёлой формой заболевания. Гетерозиготный генотип AG достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=4,697$; P = 0,03; OR=1,72; 95%CI=1,08÷2,74).

Доказано, что при наличии мутантных форм активность фермента значительно снижена, что сопровождается нарушением процесса детоксикации ксенобиотиков. Известно, что если вторая фаза детоксикации не состоится по причине неактивной (мутантной) формы фермента, то не подвергающиеся метаболическим преобразованиям ксенобиотики накапливаются в организме.

Группа генов детоксикации фазы I представлена генами суперсемейства цитохрома P-450, а также нецитохромных окислителей. Один из наиболее известных представителей семейства цитохромов P-450 - цитохром P-450 1A1 (арилгидрокарбонкарбоксилаза), кодируется геном CYP1A1.

Статистический анализ не выявил достоверных различий по распределению частот генотипов гена CYP1A1 между больными ГЛПС и в контрольной группе.

Гетерозиготный генотип 1A2C достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=11,1$; P = 0,001; OR=4,47; 95%CI=1,84÷10,86).

Нами исследована значимость комбинаций генотипов по локусам CYP1A1 и GSTP1 в клинической характеристике больных ГЛПС. Исследования показали, что комбинация генотипов CYP1A1 и GSTP1 в виде 1A2C/AG встречалась только при тяжёлой форме заболевания ГЛПС и достоверно ассоциировалась с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=13,274$; P=0,0001; OR=79,29; 95%CI=4,36÷1442,6).

Выводы:

1. Гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС.

2. Комбинация генотипов в виде 1A2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

Список литературы

1. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №1. – С. 57-59.

2. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №4. – С. 45-47.

3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Международный академический вестник – 2015. – №1(7). – С. 148-150.

4. Mathew C.C. The isolation of high of molecular weight eucariotic DNA: Methods in Molecular Biology // Ed. J.M. Walker. - 2004; - 2(1): - P. 31-34.

5. Roff D.F. The statistical analysis of mitochondrial DNA: χ^2 and problem of small samples // Mol. Biol. Evol. - 2009; - 6(2): - P. 539-545.

6. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S. et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. - 1999; - 54(1): - P. 693-696.

© Хасанова Г.М., Хасанова А.Н., Сафиуллина Ф.Л., Вихарева О.Д., 2016

СЛОЖНОСТИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОТУЛИЗМА

Хасанова Г.М.^{1,2}, Султанов Р.С.¹, Акмухаметова А.А.³

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрав России, г. Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет
Минобрнауки России, г. Уфа, Россия

³ГБУЗ РБ Поликлиника №33, г. Уфа, Россия

Ботулизм - острое инфекционное заболевание, из группы сапрозоонозов, развивающихся в результате употребления пищевых продуктов, в которых произошло накопление токсина возбудителя, блокирующего передачу нервных импульсов.

Возбудителем является *Clostridium botulinum* – строгий анаэроб; существует в двух формах - вегетативной и споровой; образует сильный экзотоксин. В зависимости от антигенных свойств различают 7 серотипов возбудителя. В России регистрируются типы А, В и Е.

Тяжесть заболевания обуславливается тем, что токсин прочно связывается с нервными клетками, поражаются мотонейроны передних рогов спинного мозга и нервные окончания, нарушаются нервно-мышечные передачи, проникает через ГЭБ в ЦНС, угнетает при этом дыхательный центр.

Чаще ботулизм развивается при употреблении в пищу консервов (овощных, грибных, мясных, рыбных), особенно приготовленных в домашних условиях, а также копченной и соленой рыбы, ветчины, колбасы, копченостей. Токсин может проникать не только через пищеварительный тракт, но и через дыхательные пути при вдыхании пыли, а также при переливании крови, содержащий токсин. Известны единичные случаи заболевания так называемым раневым ботулизмом, который развивается при проникновении возбудителя в травмированные ткани (ранение, ожог) с последующим образованием в них токсина. Большой ботулизмом опасности для окружающих не представляет.

Инкубационный период длится до суток, реже до 2-3 дней, в единичных случаях до 9-12 дней. При более коротком инкубационном периоде наблюдают более тяжелое течение болезни.

В клинической картине выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы болезни. При легком течении у пациентов паралитический синдром ограничивается поражением глазодвигательных мышц; при среднетяжелом распространяется на глоссофарингеальную мускулатуру. Тяжелое течение

характеризуется дыхательной недостаточностью и тяжелыми бульбарными нарушениями. Болезнь начинается остро, может иметь два варианта начала заболевания: первый – начинается со схваткообразных болей в эпигастрии, со рвоты, диареи, повышение температуры тела. Затем выявляются симптомы поражения нервной системы. Второй вариант начинается с резко выраженной миастении, головокружения, головной боли, лихорадки, присоединяется нарушение зрения (нечеткость, «сетка» перед глазами, невозможность читать) вследствие пареза цилиарной мышцы. Появляются косоглазие, диплопия, мидриаз, анизокория, птоз, вплоть до офтальмоплегии.

Через несколько часов появляется парезы глоточно-язычных мышц с развитием афонии и дисфагии. Речь становится невнятной, с носовым оттенком, нарушение глотания, появляется поперхивание пищей и жидкостью. Несколько позже появляется парез диафрагмы и вспомогательных дыхательных мышц, что способствует нарастанию ДН. Помимо этого нарушается иннервация ЖКТ, вплоть до развития паралитической кишечной непроходимости и реже нарушений уродинамики в виде острой задержки мочи или непроизвольного постоянного мочеиспускания. Изменения в сердечно-сосудистой системе: брадикардия, чередующаяся с тахикардией, повышение АД, при тяжелом течении болезни и выраженном поражении миокарда возможно развитие нарушений проводимости, вплоть до полной АВ-блокады, фибрилляции желудочков, нарушение сократительной способности миокарда с развитием сердечной недостаточности по большому кругу кровообращения. У реконвалесцентов могут длительно сохраняться одышка, тахикардия, изменения на ЭКГ, снижение сократительной функции миокарда. Выздоровление наступает медленно – при тяжелых формах обычно не ранее чем со второй недели болезни. Постепенно регрессирует неврологическая симптоматика, восстанавливается острота зрения, мышечная сила. Перемежающиеся расстройства зрения могут возникать в течение нескольких месяцев. Несмотря на тяжелейшие, иногда не совместимые с жизнью неврологические расстройства, у переболевших ботулизмом не остается последствий и каких-либо стойких нарушений функций нервной системы и внутренних органов.

Заражение ботулизмом редкое событие, поэтому вызывает затруднение в ранней диагностике. Ботулизм не заразный, но чаще всего носит групповой характер, так как люди едят одну и ту же зараженную еду, скорее всего, отреагируют одинаково. В 2014 году в Уфе было зарегистрировано 2 случая пищевого ботулизма, легкой формы при употреблении вяленой рыбы кэфаль.

В качестве примера рассмотрим один из данных случаев. У больной Р., 32 г. заболевание началось с болей в эпигастрии, тошноты, рвоты,

температура не отмечалась. На третий день заболевания пациентка обратилась в поликлинику, где был выставлен диагноз острый панкреатит. Назначено регидрон, смекта, актовегин. Повторный прием у терапевта через два дня, осмотр окулистом. На 7 сутки состояние ухудшилось пациентка была доставлена в ГКБ №4. В момент поступления состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, чистые, зев гиперемирован, язык обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень и селезенка не увеличены. Отмечалось нарушение глотания, мидриаз, горизонтальный нистагм, анизокория, птоз век. Расстройства зрения сохранялись несколько дней. Больной проводилась комплексная терапия, включающая внутривенное и внутримышечное введение противоботулинистической сыворотки (А, В и Е серотипов), дезинтоксикацию с введением кристаллоидных растворов, стероидных гормонов, антигистаминные препараты, антибиотики, витамины гр С,В. Выписана с выздоровлением, хотя специфическое лечение начато поздно, в связи с несвоевременной диагностикой и поздним обращением за медицинской помощью.

Симптоматика ботулизма в начальном периоде часто носит нечеткий характер, похожий на ряд других заболеваний, что затрудняет возможность ранней диагностики. Так же стоит учитывать редкость данного заболевания. Данный случай пищевого ботулизма подтверждает неготовность участковых врачей диагностировать ботулизм. Известно, что при данном заболевании время от момента заражения имеет исключительно колоссальную роль. Еще один важнейший момент, на который необходимо обратить внимание - это сбор эпидемиологического анамнеза. Необходимо подчеркнуть, что клиника ботулизма на современном этапе достаточно стерта и кардинальными синдромами остаются нейроплегический и бульбарный синдромы, которые проявляются на поздних стадиях. Своевременно выставленный диагноз служит залогом успешной терапии больных ботулизмом и прежде всего скорейшего начала специфической серотерапии.

© Хасанова Г.М., Султанов Р.С., Акмухаметова А.А., 2016

НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ В ЭТИОЛОГИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

Хасанова Г.Ф., Хасанова С.Г., Мавзютов А.Р., Яковлев С.Г.

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Введение. Одной из наиболее существенных проблем многопрофильных стационаров остаются инфекционные осложнения. При этом отмечается значительное изменение их этиологической структуры. В частности повсеместно происходит увеличение частоты выявления при патологических процессах неферментирующих грамотрицательных аэробных бактерий (НФБ). Наряду с известными *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [4, 5], все чаще обнаруживаются микроорганизмы, этиологическое и эпидемиологическое значение которых изучены недостаточно (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Moraxella spp.*, *Chryseobacterium spp.* и др.) [1, 2]. Ещё меньше данных о закономерностях изменения антибиотикочувствительности указанных микроорганизмов, что значительно снижает эффективность эмпирической антибиотикотерапии, показанной в экстренных случаях [1, 3]. В связи с этим ценными представляются данные непрерывного мониторинга структуры инфекционных осложнений.

Цель исследования. Микробиологический мониторинг и оценка частоты встречаемости неферментирующих грамотрицательных бактерий при воспалительной патологии у пациентов многопрофильного стационара.

Результаты и обсуждение. За период 2009-2014 гг. при воспалительных инфекциях различной локализации из клинического материала было выделено 26587 штаммов микроорганизмов, из них 4,4-6,9% в разные годы были отнесены к неферментирующим грамотрицательным бактериям.

Наиболее часто НФБ выделялись из мочи, мокроты и отделяемого гнойных ран. Отмечена тенденция к увеличению частоты выделения неферментирующих бактерий при урогенитальных инфекциях - с 4,5% до 11,6% в 2009 и 2014 годах соответственно.

Среди неферментирующих бактерий при инфекционных осложнениях преобладали *P.aeruginosa* (42-70%) и *Acinetobacter spp.* (32-40%). Стабильна частота выявления *Stenotrophomonas maltophilia* (1-2,2%), *Alcaligenes faecalis* (0,5-2,2%) и *Pseudomonas stutzeri* (0,3-2,2%). Однако, за период наблюдения отмечена тенденция к увеличению количества случаев

обнаружения в клинических образцах *Pseudomonas alcaligenes* (с 0,5% в 2009 до 4% в 2014), *Pseudomonas putida* (с 0,2 в 2009 до 3% в 2014 году) и *Acinetobacter cristensenii* (с 1,8 в 2009 до 11,7% в 2014 году).

В 2012-2014 гг. при инфекциях уrogenитального тракта показано существенное увеличение частоты выделения *P.aeruginosa* (с 27% до 48%) и *Acinetobacter baumannii* (с 22% до 33%). При этом и при патологии дыхательных путей и при гнойно-септических процессах в указанный период отмечено увеличение удельного веса представителей рода *Acinetobacter* - с 10% до 37% и с 8% до 22% соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в этиологии инфекционных осложнений различной локализации происходят качественные изменения, суть которых заключается в увеличении роли неферментирующих бактерий. Указанное предполагает изменение подходов к лечению этой группы заболеваний и необходимость продолжения наблюдения за наметившимися тенденциями изменения эпидемиологической ситуации.

Список литературы

1. Хасанова Г.Ф., Мавзютов А.Р., Мирсаяпова И.А., Хасанова С.Г., Хазеева Г.Д., Магазов Р.Ш. Этиологическое значение и антибиотикочувствительность неферментирующих грамотрицательных бактерий в клинической практике // Медицинский вестник Башкортостана - 2012; - 7(1): - С. 63-65.
2. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия - 2005; - 7(3): - С. 271-285.
3. Drusano G.L. Prevention of resistance: a goal for dose selection of antimicrobials agents // Clin. Infect. Dis. - 2003; - 36: - P. 42–52.
4. Joly-Guillou M.-L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter* spp. // Clin. Microbiol. Infect. - 2005; - 11: - P. 868–873.
5. Kadusevicius E., Zmuidaite V., Stankeviciene I. et al. Clinical outcomes and effectiveness of antimicrobial treatment of patients with antibiotic-resistant *P.aeruginosa* pneumonia // Clin. Microbiol. Inf. - 2003; - 9(8): - P. 1513.

© Хасанова Г.Ф., Хасанова С.Г., Мавзютов А.Р., Яковлев С.Г., 2016

НЕЙРОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕГЕТАТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ И СЕРОЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

*Хасанова Л.А., Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Безручко С.А.,
Бушмелева Е.Ю., Чернобавская М.Н., Баренина О.И.*

ГБОУ ВПО РязГМУ, г. Рязань, Россия

В период реконвалесценции у пациентов после перенесенных бактериальных и вирусных менингитов наблюдаются нарушение сна, изменение эмоциональной сферы, метеочувствительность и другие вегетативные дисфункции [3], [4], [1]. Значительную роль в их регуляции играет ретикулярная формация [8], основные ядра и афферентные пути которой локализуются в стволе головного мозга [6]. Применение нейровизуализации зачастую не выявляет очагов поражения головного мозга у таких пациентов. Одной из перспективных методик исследования нейрофункциональных поражений стволовых структур головного мозга являются акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП).

Цель исследования. Оценить клиническую значимость применения акустических стволовых вызванных потенциалов головного мозга в период реконвалесценции у больных серозными и гнойными менингитами.

Материалы и методы. Было обследовано 30 больных острыми гнойными и серозными менингитами в раннем восстановительном периоде. 15 пациентов с бактериальной этиологией менингита (средний возраст 42 года). 15 больных менингитом вирусного происхождения (средний возраст 33 года). Пациентам проводилось исследование акустических стволовых потенциалов и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Сравнение проводилось с контрольной группой 10 человек (средний возраст 23 года).

Результаты и их обсуждение. Поздняя реконвалесценция у всех (100%) пациентов сопровождалась симптомами церебростении. У пациентов, перенесших гнойный менингит в 27% случаев выявлены грубые нарушения слуха по периферическому типу, что соответствует клинике сенсоневральной тугоухости. У 40% больных гнойными менингитами обнаружены легкие и умеренные изменения на мезенцефальном уровне при сохранном слухе. В сравнении с контрольной группой выявлено статистически значимое ($p \leq 0.05$) снижение латентности II и III пиков АСВП. Эти изменения соответствуют повреждению понтинного и мезенцефального уровней головного мозга [7], [5]. У 27% пациентов с

серозными менингитами выявлены умеренные признаки ухудшения проведения на мезенцефальном уровне головного мозга при нормальном слухе. Обнаружено достоверное ($p \leq 0.05$) удлинение интервала I-III АСВП, что соответствует локализации поражения понтинного и мезенцефального уровня головного мозга [2], [5]. Анализ нейровизуализации показывает совпадение локализации поражения головного мозга с данными АСВП в 33% случаев среди пациентов, перенесших гнойный менингит. У пациентов серозными менингитами нейровизуализация головного мозга совпадает в 25% случаев.

Выводы. АСВП является высоко информативным методом исследования органических и функциональных поражений головного мозга у больных менингитами, особенно при МРТ-негативных случаях. Поражение понтинного и мезенцефального уровней головного мозга, где расположены основные ядра и афферентные пути ретикулярной формации, может быть причиной возникновения вегетативных симптомов у пациентов в периоде реконвалесценции после перенесенных гнойных и серозных менингитов.

Список литературы

1. Jensen T.H., Hansen P.B., Brodersen P. Ondine's curse in listeria monocytogenes brain stem encephalitis // *Acta Neurol Scand* - 1988; - 77: - P. 505–506.
2. Kalita J., Misra U.K. Brainstem auditory evoked potential in Japanese encephalitis // *J. Neurol. Sci.* – 1999. – Vol.165, №1, - P. 24-27.
3. Schmidt H., Cohrs S., Heinemann T. et al. Sleep disorders are long-term sequelae of both bacterial and viral meningitis // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* - 2006; - 77: - P. 554–558.
4. White D.P., Miller F., Erickson R.W. Sleep apnea and nocturnal hypoventilation after western equine encephalitis // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1983; - 127: - P. 132–133.
5. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Zueva Y.E. Нарушения сна при нейроинфекциях: клинические, нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // *Журнал инфектологии* - 2015; - 7(1): - С. 26-30.
6. Войтенков В.Б. Ретикулярная формация головного мозга в норме и патологии / В.Б. Войтенков, А.В. Карташев – СПб.: Реноме, - 2013. – 116 с.
7. Команцев В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев [и др.] // *Журнал инфектологии* - 2013. - Т.5, №2. - С. 55-62.
8. Цукер М.Б. Клиническая невропатология детского возраста / Б.М. Цукер – М.: Медицина, - 1986. – 464 с.

© Хасанова Л.А., Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Безручко С.А.,
Бушмелева Е.Ю., Чернобавская М.Н., Баренина О.И., 2016

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИКРОСПОРИИ ГЛАДКОЙ КОЖИ И ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ В Г. УФЕ В 2012-2014 ГГ.

*Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Кашаева А.И.,
Бакирова Р.С., Гриценко Д.Н.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, Россия

Микроспория – распространенная микотическая инфекция, вызываемая зоофильным и антропофильным грибом рода *Microsporum*, которые поражают волосистую часть головы, гладкую кожу и крайне редко – ногти [1, 2]. Микроспория является актуальной проблемой в Республике Башкортостан (РБ). Заболеваемость микроспорией в РБ находится на достаточно высоком уровне, так в 2012 г. она составили 39,8 случаев на 100 тыс. населения, в 2013 г. - 34,03 случаев на 100 тыс. населения, в 2014 г. - 30,3 случаев на 100 тыс. населения, в г. Уфе в 2012 г. - 59,4 случаев на 100 тыс. населения, 2013 г. - 54,1 случаев на 100 тыс. населения, 2014 г. - 47,3 случаев на 100 тыс. населения [3]. Наличие распространенных форм микроскопии часто связано с несвоевременным обращением пациентов назначением неадекватного лечения врача [2, 4].

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические особенности микроспории в г. Уфе за три года.

Материалы и методы: амбулаторные и стационарные карты пациентов с диагнозом микроспория за период 2012-2014 гг. (n=1745), получавших лечение в диспансерном и стационарном отделениях ГАУЗ РКВД. Всем пациентам был выставлен диагноз микроспория гладкой кожи и (или) волосистой части головы, на основании люминесцентной диагностики и лабораторных данных: микроскопии патологического материала из очагов поражения и бактериологического посева на среде Сабуро.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного анализа амбулаторных и стационарных карт мы получили данные по заболеваемости микроспорией по возрасту: в период 2012-2014 гг. отмечается снижение общего количества зарегистрированных случаев заболевания микроспорией (2012 г. - 637 случаев (57,6 на 100 тыс. населения), 2013 г. - 585 случаев (52,9 на 100 тыс. населения), 2014 г. - 523 случая (47,3 на 100 тыс. населения), но при этом увеличение количество заболевших школьного возраста, а именно от 7 до 14 лет (в 2012 г. – 286 случаев, в 2013 г. 281 случай, в 2014 г. – 267 случаев). При изучении

заболеваемости микроспорией по полу выявлено, что с 2012 г. по 2014 год чаще болели лица женского пола, чем мужского (2012 г. число заболевших микроспорией среди лиц мужского пола составила 229 зарегистрированных случаев, в 2013 г. и 2014 г. 231 и 209 случаев соответственно, число заболевших микроспорией лиц женского пола в 2012 г, 2013 и 2014 гг. 408, 354 и 314 случаев соответственно. Наиболее часто болеющим контингентом являлись учащиеся школ (2012 г. – 46,2%; 2013 г. – 48,2%; 2014 г.- 50,6% от общего числа заболевших) и детских садов (2012 г. – 22,3%; 2013 г. 21,7%; 2014 г. – 26,4% от общего числа заболевших). При анализе уровня заболеваемости микроспорией по районам г. Уфы, установлено, что на протяжении всего изучаемого периода наибольшее число случаев зарегистрировано в Орджоникидзевском (в 2012 г. – 137 случаев, 2013 г. – 87 случаев, 2014 г. – 93 случая) и Калининском районах (в 2012 г. 147 случаев, в 2013 г. 122 случая, в 2014 г. 113 случаев), наименьшее – в Ленинском районе (в 2012 г. – 25 случаев, в 2013 г. – 24 случая, в 2014 г. – 36 случаев).

По локализации клинического процесса чаще встречается микроспория гладкой кожи – 1505 случаев с 2012 по 2014 гг. Преимущественно наблюдалось поражение микроспорией детского населения (прежде всего, у учащихся школ – в 2012 г. – 294 случая, 2013 г. – 282 случаев, 2014 г. – 265 случаев), реже – заболевание у лиц старше 18 лет (в 2012 г. – 73 случая, в 2013 г. – 49 случаев, в 2014 г.- 32 случая), а также от 0 до 1 года (в 2012 г. был зарегистрирован 1 случай). Среди всех форм заболевания преобладает распространенная форма (86,2%), обусловленная, согласно собранному анамнезу, несколькими причинами: поздняя обращаемость – 30%, длительное самолечение – 15%, несвоевременная диагностика – 5%, назначение наружных глюкокортикостероидов – 5%.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования, можно заключить, что наблюдается рост заболеваемости микроспорией среди городского населения, особенно девочек. Нарастает потребность стационарного лечения пациентов. В этой связи необходимо активизировать тесное сотрудничество органов здравоохранения с образовательными учреждениями. Для профилактики микроспории должно использовать комплексный организационный подход, включающий в себя координированное взаимодействие лечебно-профилактических учреждений, санитарно-эпидемиологической и ветеринарной служб. Полученные данные необходимо учитывать при разработке комплекса мероприятий, направленных на снижение заболеваемости микроспорией в г. Уфе.

Вывод. Изучение вопросов эпидемиологии микроспории в г. Уфе остается актуальным и значимым в повседневной клинической практике дерматологов. Необходимо проводить профилактическую, разъяснительную

работу с целью повышения информированности врачей первичного звена и населения в целом о вариантах клиники микроспории и ее диагностики.

Список литературы

1. Лещенко В.М. Грибковые инфекции кожи. Современные антимикотики в дерматологии // *Consilium medicum* - 2004 - №6(3) - С. 185-191.
2. Сергеев В.Ю., Сергеев А.Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека // *Consilium medicum* - 2008 - №1 - С. 30-35.
3. Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А. Зооантропонозная трихофития – Уфа: ГУП ИПК МВД по РБ «ТиД», - 2013. – 112 с.
4. Navlickova V., Friedrich M. The advantages of topical combination therapy in the treatment of inflammatory dermatomycoses. // *Mycoses* - 2008 - №51(S4) - С. 16-26.

© Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Кашаева А.И., Бакирова Р.С., Гриценко Д.Н., 2016

УДК 616 – 058: 616.98 – 097 – 022

ГОТОВНОСТЬ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЕ И СОЦИАЛЬНЫХ РАБОТНИКОВ К ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СИСТЕМЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С ВИЧ

Чернявская О.А.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, Россия

Уже более трех десятилетий одной из ведущих проблем инфекционной патологии остается ВИЧ-инфекция [2]. К сожалению, в России в последние годы наблюдалось ухудшение эпидемиологической ситуации. Так по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом за 2014 г. вновь выявлено 85252 новых случая ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации, что на 9,5% больше, чем в 2013 году (в 2013 году их было на 12% больше, чем в 2012) [4, 5]. На фоне роста числа ВИЧ-инфицированных повышается потребность в социальной помощи данной категории граждан. Социальное сопровождение является важным компонентом ведения больных с ВИЧ, в

котором помимо специалистов по социальной работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями участвуют сотрудники районных Комплексных центров социального обслуживания населения [1, 2]. Качество социальной помощи людям, живущим с ВИЧ, напрямую зависит от качества услуг, оказываемых специалистами по социальной работе и социальными работниками. И здесь одним из важнейших факторов, на наш взгляд, является их готовность к работе с данной категорией клиентов. Большие возможности для изучения этого аспекта проблемы ВИЧ-инфекции дают социологические методы [3].

Цель работы: оценить готовность специалистов по социальной работе и социальных работников к деятельности в системе медико-социальной помощи людям, живущим с ВИЧ.

Материалы и методы. Нами проведено анонимное индивидуальное очное анкетирование 58 сотрудников нескольких районных Комплексных центров социального обслуживания населения г. Волгограда. Все женщины. Стаж работы от 0 до 25 лет (среднее – 6,67 лет, 95% ДИ от 5,46 до 7,88 лет). Анкета подготовлена нами, утверждена Региональным исследовательским этическим комитетом. Оценивались частоты ответов респондентов на вопросы, выраженные в относительных величинах (в процентах). После анкетирования проведено групповое ненаправленное интервью. Для статистической обработки данных использовалась программа Microsoft Excel, 7.0.

При анкетировании вначале мы задали вопрос: «Приходится ли Вам участвовать в оказании социальной помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИД?». Большинство (86,2%) ответили отрицательно, положительный ответ дали лишь 2 респондента (3,4%), остальные (10,3%) затруднились ответить. Данные результаты позволяют сделать вывод о том, что лишь чуть более 3% социальных работников и специалистов по социальной работе уведомят о работе с такой категорией клиентов, как люди, живущие с ВИЧ. Это нельзя расценивать как реальную их вовлеченность в оказание услуг ВИЧ-инфицированным больным, т.к. в большинстве случаев осуществление помощи происходит без раскрытия ВИЧ-статуса клиента. В случаях, когда ВИЧ-статус становится известен, не исключены отказы сотрудников от выполнения своих обязанностей. Наличие подобных ситуаций подтверждается данными интервью. Высокая вероятность этого следует и из ответов на следующий вопрос анкеты: «Согласитесь ли Вы оказывать помощь людям, живущим с ВИЧ/СПИД?», – 41,4% респондентов указали, что постараются избежать этого. Согласны оказывать помощь данной категории клиентов даже без средств защиты всего 2 человека (3,4%), согласятся работать только со средствами защиты – 24,1%, остальные 31% затруднились ответить. Причина того, что около половины сотрудников не намерены выполнять свои обязанности в

отношении ВИЧ-инфицированных клиентов – страх. Как выяснилось, боятся заразиться ВИЧ в случае работы с больным 86,2% (из них 56,9% – сильно, 29,3% – умеренно), 10,3% затруднились дать ответ. Риск заражения при работе с ВИЧ-инфицированными клиентами оценили как высокий 31%, низким его считают 24,1%, 44,8% полагают, что верно нечто среднее. Это свидетельствует о наличии неверных представлений о ВИЧ-инфекции у значительной части социальных работников и специалистов по социальной работе, ведь их обязанности не подразумевают наличие парентерального контакта с больным.

На вопрос: «У кого встречается ВИЧ/СПИД?», получены следующие ответы: «у наркопотребителей» – 89,7%, «у членов семей и ближнего окружения наркопотребителей» – 37,9%, «у социально благополучных людей» – 19%, «у медицинских работников групп риска» – 44,8%, «у лиц, имеющих многочисленные беспорядочные половые связи» – 79,3%. На вопрос: «Каково Ваше мнение о ВИЧ-инфекции?», 84,5% ответили, что «эта болезнь неизлечима», 36,2% – «это заболевание имеет высокие темпы распространения», 19% – «эффективных средств профилактики не существует», 1,7% – «другое». Ответы на данные вопросы подтверждают недостаточную осведомленность респондентов по вопросам ВИЧ/СПИД. Треть опрошенных (32,8%) не удовлетворены уровнем своих знаний о ВИЧ (удовлетворены – 29,3%, остальные 37,9% затруднились ответить). Информацию по данной теме большинство респондентов получают из средств массовой информации (СМИ) (частота данного варианта составила 81%), курсы усовершенствования отметили лишь 10,3%, 6,9% указали приказы, инструкции, 5,2% – конференции, 10,3% отметили, что «к сожалению, таких источников нет» (у респондентов была возможность выбрать несколько вариантов ответов). «По каким аспектам ВИЧ-инфекции вы нуждаетесь в дополнительной информации?», частоты ответов на данный вопрос оказались следующими: «о профилактических мероприятиях» – 65,5%, «об этиопатогенезе, клинике» – 8,6%, «об эпидемиологии» – 10,3%, «все вышеперечисленное» – 34,5%, 20,7% указали, что у них нет желания получать дополнительную информацию о ВИЧ-инфекции.

В целом отношение к людям, живущим с ВИЧ, среди социальных работников и специалистов по социальной работе можно охарактеризовать как доброжелательное. Это подтверждается ответами на вопрос: «Каковы Ваши чувства по отношению к людям, живущим с ВИЧ/СПИД?». Половина респондентов (51,7%) ответила: «отношусь как к обычному клиенту», 25,9% указали «другое», отметив, что испытывают сочувствие, сострадание. Правда, многие (20,7%) указали и такой пункт как «страх, брезгливость», полное неприятие данной категории лиц отметил лишь 1 человек.

Отношение к отдельным категориям ВИЧ-инфицированных людей оказалось неоднозначным. Например, на вопрос «Считаете ли Вы допустимым беременность и роды у женщин с ВИЧ-положительным статусом?» положительно ответили лишь 25,9% (отрицательно – 36,2%, затруднились ответить – 37,9%). «Как Вы относитесь к беременности у ВИЧ-инфицированных женщин?», – на данный вопрос ответы распределились следующим образом: «ВИЧ-положительная женщина может рожать, но только в специализированных учреждениях» (36,2%), «если женщина желает иметь детей, она имеет на это право независимо от ВИЧ-статуса» (19%), «беременность и роды у ВИЧ-инфицированных женщин нежелательны» (15,5%), «нужно запретить ВИЧ-инфицированным женщинам рожать» (12,1%), «затрудняюсь ответить» (25,9%). На вопрос «Как вы отнесетесь к коллеге при наличии у него ВИЧ-инфекции?» 25,9% ответили, что постараются оказать психологическую помощь, 8,6%, скорее всего, прекратят любые контакты, основная масса (65,5%) сохранят отношения, но сделают их более формальными. Все эти результаты свидетельствуют о наличии среди социальных работников и специалистов по социальной работе явлений стигматизации и дискриминации людей, живущих с ВИЧ, носящих латентный характер.

Заключение. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что специалисты по социальной работе и социальные работники Комплексных центров социального обслуживания населения при взаимодействии с такой категорией клиентов, как люди, живущие с ВИЧ, как правило, не уведомлены о их ВИЧ-статусе (лишь 3% опрошенных отметили, что имели сведения о наличии ВИЧ-инфицирования у своих подопечных). В случае объявления ВИЧ-статуса клиентом высокая вероятность уклонения работников от своих обязанностей (41% респондентов указали, что постараются избежать работы с такими больными). Основная причина этого – страх (боятся заразиться ВИЧ в случае работы с ВИЧ-инфицированными 86,2%, причем 56,9% – сильно). Страх во многом обусловлен недостаточной информированностью работников данной сферы по теме ВИЧ/СПИД и ложными представлениями о рисках инфицирования при их профессиональной деятельности. Информацию по указанной тематике подавляющее большинство получают из СМИ. Осведомленность специалистов по социальной работе и социальных работников по вопросам ВИЧ/СПИД недостаточная, что подтверждает треть самих опрошенных, две трети респондентов хотели бы повысить уровень своих знаний, в частности, относительно возможностей профилактики. В целом отношение специалистов по социальной работе и социальных работников к ВИЧ-инфицированным можно считать доброжелательным, хотя наблюдаются стигматизация и дискриминация данной категории граждан, имеющие в большинстве случаев латентный

характер. В целом готовность работников Комплексных центров социального обслуживания населения к деятельности в системе медико-социальной помощи людям, живущим с ВИЧ, можно оценить как недостаточную, что может отражаться на качестве услуг, оказываемых ими. Одной из мер, направленных на повышение их осведомленности по ВИЧ-инфекции, на снижение распространенности таких явлений, как стигматизация и дискриминация, следовательно, и на повышение готовности работать с людьми, живущими с ВИЧ, можно предложить проведение обучающих программ (например, включение тематики ВИЧ/СПИД в план периодического профессионального повышения квалификации).

Список литературы

1. ВИЧ – медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / под ред. Н.А. Беякова – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, - 2011. – 356 с.
2. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2013. – 608 с.
3. Решетников А.В., Богачанская Н.Н., Павлов С.В. Актуальность использования социологических методов при изучении проблем ВИЧ/СПИДа в России. В кн.: Глобальная социальная турбулентность и Россия. Междунар. науч. конф. «Сорокинские чтения – 2011» / под ред. В.И. Добренькова – 2011. – С. 512-513.
4. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г.» – URL: <http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml>.
5. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2014 г.» – URL: <http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml>.

© Чернявская О.А., 2016

МОДЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЗАБОЛЕВАНИЙ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПУТЯМИ ПЕРЕДАЧИ И ЕЕ ОЦЕНКА

Чумаченко Т.А.¹, Чумаченко Д.И.²

¹Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина

²Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского
Харьковский авиационный институт, г. Харьков, Украина

Компьютерное моделирование процессов распространения инфекционных заболеваний позволяет выявить наиболее важные пути передачи заболевания, группы риска населения и основные закономерности динамики эпидемического процесса и, на основании полученных данных, принять правильное решение в проведении эпидемиологического надзора. В последние десятилетия были предложены несколько моделей распространения гепатита В [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Наиболее известными моделями, которые используются для этих целей являются модель SIR [3], SEIRS [10]. Мы разработали имитационную модель заболеваний с множественными путями передачи инфекции на примере гепатита В с использованием эпидемиологических данных по городу Харьков (Украина) [2]. Тем не менее, в модели учитывались не все факторы, влияющие на эпидемический процесс гепатита В, такие как разделение агентов на типы и правила взаимодействия агентов. Для того, чтобы устранить эти ограничения была разработана улучшенная модель.

Цель. Оценить модель заболеваний с множественными путями передачи инфекции на примере распространения гепатита В.

Методы. Характер, сложность, а также особенности в поведении системы делают необходимым использование имитационного моделирования. Имитационная модель, которая построена на основе мультиагентной технологии позволяет учитывать множество факторов, которые влияют на динамику, интенсивность и проявления эпидемического процесса, детализировать свойства агентов и проводить эксперименты с достаточно большой численностью населения. Результаты моделирования при наличии адекватной модели подвергаются статистическому анализу для получения ответа об эффективности каких-либо изменений в системе. Информационная технология была разработана для моделирования эпидемического процесса.

Представим агента как набор свойств:

$$a = \langle s, s_t, c, t_a, l \rangle, \quad a \in A, s \in S, c \in C, t_a \in T_a,$$

где s_t - время в состоянии s ,

A - множество агентов,

S - множество различных состояний агентов,

C - множество ячеек рабочей области,

T_a - множество типов агентов,

l - продолжительность жизни.

Множество состояний агентов определено заранее и является постоянным:

$$S = \{\text{Susceptible, Exposed, Infected, Convalescent, Recovered, Dead}\}.$$

- **Susceptible** - агент здоров (может быть подвержен заражению). В данном случае под здоровым подразумевается агент, который является восприимчивым для заболевания моделируемого эпидемического процесса.

- **Exposed** - агент подвергся заражению. Данное состояние представляет собой инкубационный период. В течение этого времени агент ещё не является заболевшим, но уже имеет шансы передавать инфекцию (заражать других).

- **Infected** - агент болен. Агенты в этом состоянии являются наиболее вероятными источниками инфекции для других агентов.

- **Convalescent** - агент выздоравливает. Данное состояние характеризует период, когда исчезли клинические симптомы заболевания, но агент по-прежнему может быть носителем заболевания и источником инфекции. Наличие такого состояния характерно для определённых инфекционных заболеваний, в том числе для гепатита В.

- **Recovered** - агент выздоровел (приобрёл иммунитет). Агенты в этом состоянии более не подвержены возможности заболеть.

- **Dead** - агент умер от старости или вследствие заболевания.

Для экспериментов было определено 3 области:

- **Домашняя область.** В этой области допускаются только контакты между агентами.

- **Область риска.** В данной области, помимо контактов между агентами, возможно заражение от инфицированного инструмента.

- **Область «Больница».** В данной области возможен частичный контакт между агентами и инфицирование от инструмента. При попадании в эту область агент подвергается лечению, что снижает длительность заболевания.

При моделировании такого явления, как эпидемический процесс, очевидно, что участники процесса могут взаимодействовать друг с другом не только при непосредственном физическом контакте (например,

Для повышения детализации населения с точки зрения его принадлежности к условным социальным группам (категоризация населения) были определены типы агентов, которые представлены следующим образом:

$$t = \langle \bar{P}_t, \bar{\tau}_t \rangle,$$

где \bar{P}_t - вектор вероятностей, которые являются специфическими для агентов различных типов,

$\bar{\tau}_t$ - вектор постоянных модельного времени.

Построенная модель может быть расширена за счет увеличения размерностей векторов, которые в рамках этой задачи ограничиваются следующим множеством:

$$\bar{P}_t = (P_b, P_{hr}, P_{hh}, P_{sr}, P_{sh}),$$

где P_b - вероятность рождения агента определенного типа,

P_{hr} - вероятность перехода агента в здоровом состоянии в зону риска,

P_{hh} - вероятность перехода агента в здоровом состоянии в область «Больница»,

P_{sr} - вероятность перехода агента в больном состоянии в зону риска,

P_{sh} - вероятность перехода агента в больном состоянии в область «Больница».

$$\bar{\tau}_t = (\tau_h, \tau_r, \tau_m),$$

где τ_h - модельное время, которое тратит агент определенного типа находясь в области «Дом»,

τ_r - модельное время, которое тратит агент определенного типа, находясь в зоне риска,

τ_m - модельное время, которое тратит агент определенного типа, находясь в области «Больница».

Результаты. На основании усовершенствованных методов моделирования была разработана модель гепатита В (Рис. 2).

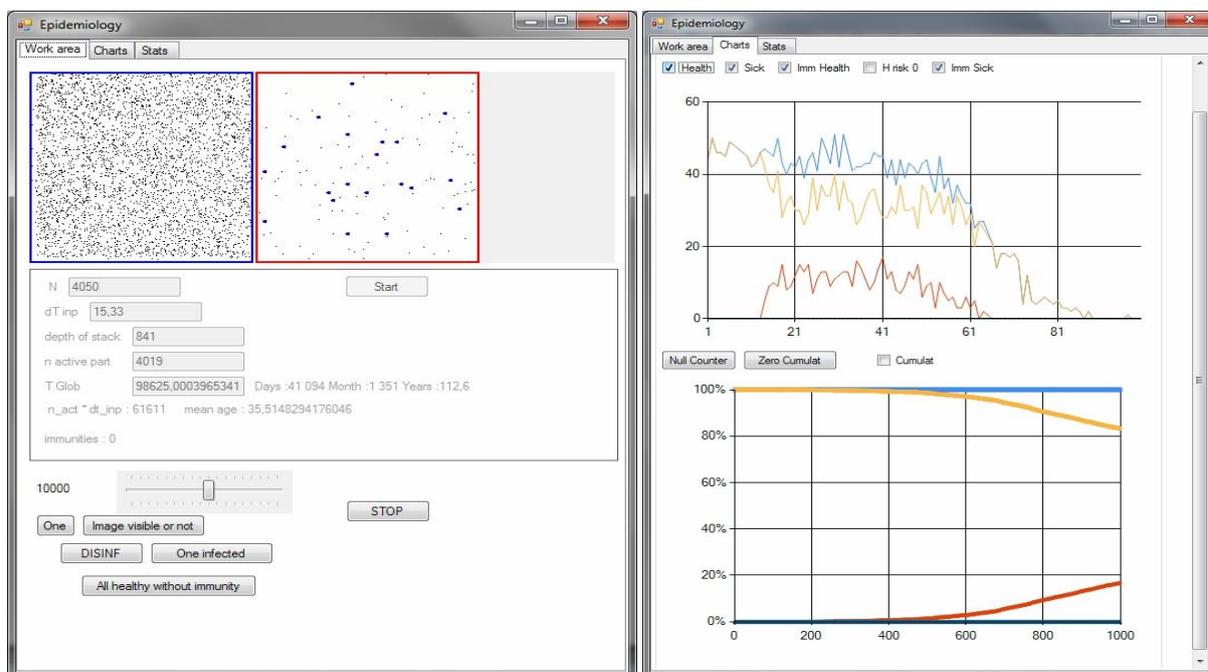


Рис. 2. Основная панель управления процессом моделирования и графическая визуализация процесса моделирования.

Признаки агентов, их правила поведения и взаимодействия, а также свойства окружающей среды были учтены. Экспериментальные результаты модели были сопоставлены с данными реальной заболеваемости и групп риска в Харькове с 2003 по 2013 гг. Был сделан прогноз заболеваемости гепатитом В на 2014-2015 гг.

Выводы. В результате усовершенствования модели, она стала более точной и улучшила свою производительность. Результаты моделирования позволяют прогнозировать заболеваемость гепатитом В в определенный момент времени на определенной территории с учетом демографических характеристик и возможностей общественного здравоохранения и других социальных условий жизни населения.

Список литературы

1. Ahmed E., Agiza, H.N., Hassan, S.Z. On modelling hepatitis B transmission using cellular automata // J. Stat. Phys. - 1998. – 92, - P. 116-120.
2. Chumachenko T., Chumachenko D., Sokolov O. Multiagent Simulation of the Hepatitis B Epidemic Process // ISDS 2012 Conference «International Society for Disease Surveillance Conference. Expanding Collaborations to Chart a New Course in Public Health Surveillance» - San Diego, USA, - 2012. – P. 39. <http://www.syndromic.org/2012-ISDS-Conference-Abstracts.pdf>.

3. D'ebarre F. SIR models of epidemics / F. D'ebarre // Level 1 module in «Modelling course in population and evolutionary biology» – Zurich: Institute of Integrative Biology, - 2010. <http://www.tb.ethz.ch/education/model/SIR/sir.pdf>.

4. Hethcote H.W. The mathematics of infectious diseases // Society for Industrie and Applied Mathematics (SIAM review) – 2000; - 42. – P. 599-653.

5. Введение в математическое моделирование. Учебное пособие / под ред. П.В. Трусова - М.: Логос, - 2004. - 440 с.

6. O'Leary C., Hong Z., Zhang F., Dawood M., Smart G., Kaita K., Wu J. A mathematical model to study the effect of hepatitis B virus vaccine and antiviral treatment among the Canadian Inuit population // European Journal Clinical Microbiological Diseases, - 2010, - 29. - P. 63-72.

7. Shoujun Z., Zhiyi X., Ying L. Mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China // International Journal of Epidemiology, - 2000; - 29. – P. 744-752.

8. Sutton A.J., Gay N.G., Edmunds W.J., Andrews N.J., Hope V.D., Gilver R.L., Piper M., Gill O.N. Modeling the hepatitis B vaccination programme in prisons // Epidemiol. Infec., - 2006, - 134. – P. 231-242.

9. Sutton A.J., Gay N.G., Edmunds W.J., Hope V.D., Gill O.N. Modeling the force of infection for hepatitis B and C in injection drug users in England and Wales. Hickman // BMC Infectious Diseases - 2006, - 6. – P. 93.

10. Zhang L.J. Global Dynamics of an SEIRS Epidemic Model with Constant Immigration and Immunity / L.J. Zhang // WSEAS transactions on mathematics – 2013. - Vol.12. – P. 630-640.

© Чумаченко Т.А., Чумаченко Д.И., 2016

СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РОЖИСТЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ

Шайбаков Д.Г., Хасанов А.Г., Закиров И.А.

ФГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия.

Несмотря на появление в арсенале врача современных мощных антибактериальных препаратов, рожистое воспаление (РВ) в структуре заболеваний гнойно-септических отделений занимает одно из ведущих мест, составляя по данным различных авторов от 8,2 до 20% [1-4]. Такое положение с одной стороны можно объяснить сложностью патогенеза заболевания, отсутствием экспериментальной модели болезни, поздним поступлением больных, превалированием в структуре лиц пожилого, старческого возраста с множественными сопутствующими заболеваниями, с другой стороны, отсутствие единых общепринятых стандартов лечения основанных на принципах доказательной медицины. Необходимость улучшения оказания хирургической помощи заставляет хирургов искать новые подходы и совершенствовать существующие способы лечения. Создание универсальной схемы лечения с учетом всех звеньев патогенеза заболевания неизбежно приводит к полипрагмазии.

В свете появляющихся информации о биопленке, закономерно появляется необходимость пересмотра концепции патогенеза различных хронических инфекций, в том числе осложненных форм рожистого воспаления и рецидивов. В практическом отношении это требует внедрения новых методов диагностики, как электрофорез в геле, жидкостную хроматографию с флюоресцентной гибридизацией *in situ*, использование полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ПЦР с обратной транскриптазой позволит идентифицировать микроорганизмы в составе биопленок [8]. Бактерии, существующие в биопленках, зачастую остаются резистентными к агрессивным факторам и способны выдерживать концентрации антибиотиков в 100-1000 раз больше терапевтических дозировок [9].

В связи с этим, назрела необходимость внедрения в практику лечения средств, которые способны потенцировать действие существующих антибактериальных препаратов. Подобным требованиям отвечают препараты системной энзимотерапии (СЭТ), относящиеся к группе гидролаз и представленные высокоочищенными протеиназами животного и растительного происхождения [5, 6] и обладающие противовоспалительным, противоотечным, вторично-анальгезирующим,

фибринолитическим, антиагрегантным и иммуномодулирующим действиями.

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с рожистыми воспалениями путем применения системной энзимотерапии.

Материалы и методы. Работа основана на анализе комплексного лечения 110 больных находившихся на стационарном лечении в отделении хирургических инфекции ГБУЗ ГKB №8 г. Уфы. Выделены 2 группы больных. Основную группу включены 55 больных, которым помимо традиционной терапии проводилась системная энзимотерапия препаратом флогэнзим. Контрольную группу составили 45 больных получавших традиционную терапию (антибактериальная, инфузионная, десенсибилизирующая терапия). В качестве препарата для системной энзимотерапии был использован флогэнзим в состав которого входит трипсин 48 мг и бромелаин 90 мг, а также рутин 100 мг стабилизирующий эндотелий сосудов. Средняя терапевтическая доза препарата составила 6 драже в сутки. Курс лечения определялся характером течения воспалительного процесса. Среди пациентов основной группы было 32 (58,2%) женщины и 23 (41,8%) мужчины. В группе сравнения было 27 (60%) женщин и 18 (40%,) мужчины ($p > 0,52$). По характеру местных изменений основная группа и группа сравнения были идентичны Средний возраст пациентов основной группы составил $54,6 \pm 13,64$ лет, группы сравнения $53,4 \pm 14,72$ лет, ($p = 0,94$). Локализация рожистого воспаления у всех больных основной и контрольной групп была на нижних конечностях. Из них у большинства пациентов рожистое воспаление локализовалось на бедре и на передней поверхности голени. Проведенное лечение пациентов основной группы было эффективным во всех случаях. У больных основной группы, получивших флогэнзим в начале лечения общее состояние улучшалось быстрее, температура тела нормализовалась на $1,9 \pm 0,3$ сутки, по сравнению в контрольной на $4,3 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) сутки. Нормализация показателей лейкоцитов, в основной группе, происходила на $3,1 \pm 1,1$ сутки, когда в контрольной группе на $5,2 \pm 0,9$ сутки от начала лечения ($p < 0,05$). Симптомы острой эндогенной интоксикации сохранялись в течение 3-7 суток, что в среднем составляло $4,76 \pm 0,75$ сутки в основной группе, против $5,67 \pm 0,7$ суток ($p < 0,000001$) в группе сравнения. С целью диагностики купирования острых воспалительных явлений использовали результаты лабораторных показателей. Снижение лейкоцитоза, расчетных значений ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации), снижение СОЭ (скорость оседания эритроцитов), ЯИ (ядерный индекс), и уменьшение гиперемии, что контролировалось оригинальным способом собственной разработки, основанной на цифровом преобразовании фотографии зоны поражения и интерпретации данных в компьютерной программе [7].

Динамика СОЭ у больных основной группы и группы сравнения в процессе лечения имела тенденцию к нормализации, однако средняя продолжительность госпитального периода у больных основной группы была меньше, $14 \pm 4,46$ койко-дней против $16,08 \pm 4,28$ койко-дней группы сравнения.

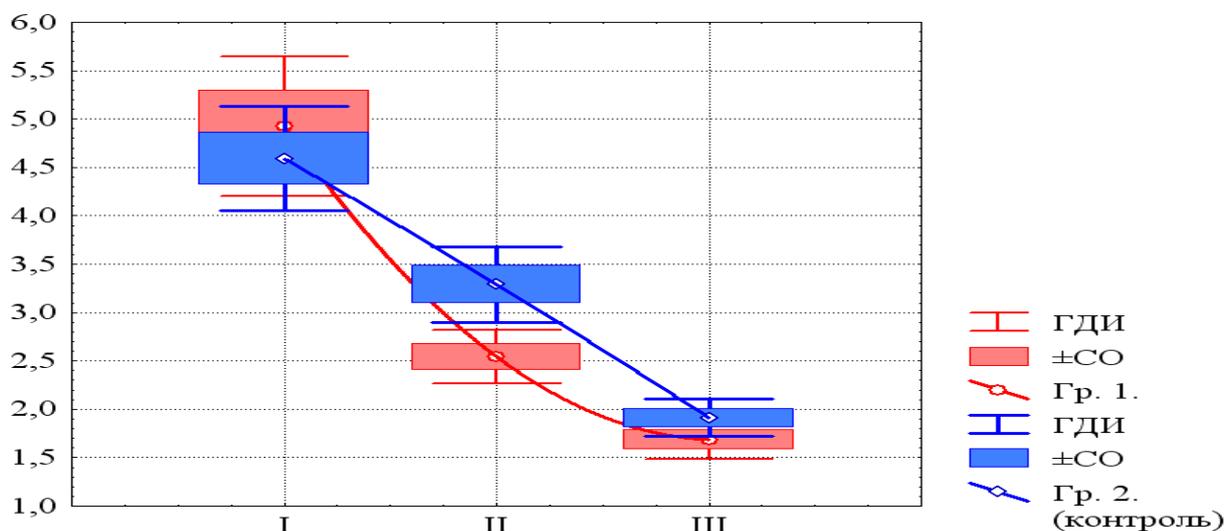


Рис. Динамика ЛИИ в процессе лечения больных рожистым воспалением в основной группе и группе сравнения: по оси абсцисс римскими цифрами обозначены сроки наблюдения: I – при госпитализации; II – на пятые сутки; III – перед выпиской из стационара. По оси ординат – значения параметра ЛИИ в условных единицах. На обозначениях справа: ГДИ – границы доверительных интервалов средних, \pm СО – стандартная ошибка средней сравнения.

Как видно из рис. в основной группе ЛИИ к этому сроку снижается быстрее: $2,54 \pm 0,87$ против $3,29 \pm 1,24$ в группе сравнения, причем это различие высоко достоверно ($p < 0,005$). Критериями выздоровления также послужили отсутствие воспалительных явлений, нормализация лабораторных показателей, клеточного иммунитета, купирование гиперкоагуляции, исчезновение отеков, лимфаденита и лимфангита. У больных рожистым воспалением при госпитализации выявлено увеличение концентрации иммуноглобулина G выше нормальных величин, что является следствием проявления гуморальной защитной реакции на наличие воспалительного процесса. Иммуноглобулины A и M в обеих группах были в пределах нормы, Циркулирующие иммунные комплексы в основной группе и группе сравнения были в пределах нормальных значений. У больных с первичным рожистым воспалением показатели клеточного иммунитета в остром периоде заболевания имели значения ниже нормальных величин. В процессе лечения и к периоду реконвалесценции динамика показателей общих T-клеток (CD3+), хелперов/индукторов (CD4+), супрессоров и цитотоксических лимфоцитов (CD8+), естественных

киллеров (CD16+) и в-лимфоцитов (CD72+) имела тенденцию к увеличению. С целью анализа коагулопатий возникающих у больных при рожистом воспалении были исследованы изменения свертывающей системы крови на 1-е, 3-и сутки и при выписке пациентов из стационара. При госпитализации исходные значения показателей свертывающей системы основной группы и группы сравнения достоверных отличий не имели и свидетельствовали о присутствии в организме выраженного воспалительного процесса.

На фоне проводимого лечения полученные данные свидетельствуют, о том, что у больных основной группы получавших препарата Фобэнзим уже к третьим суткам отмечалось снижение уровня фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Так к третьим суткам фибриноген составил $5,5 \pm 1,2$ г/л, против $8,8 \pm 0,8$ г/л группы сравнения ($p < 0,05$), получавшей базисное лечение, также к третьим суткам в основной группе отмечалось снижение РФМК $4,5 \pm 0,7$ г/л против $7,0 \pm 0,8$ г/л группы сравнения ($p < 0,05$). При выписке фибриноген составил $4,2 \pm 0,8$ г/л, против $7,6 \pm 1,1$ г/л ($p < 0,05$) группы сравнения, в основной группе РФМК составил $4,0 \pm 0,6$ г/л против $6,5 \pm 0,7$ г/л группы сравнения ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более раннем купировании гиперкоагуляции у больных рожистым воспалением основной группы на фоне системной энзимотерапии. Применение полиферментного препарата в комплексной терапии рожистого воспаления показало свою эффективность. Данная комбинация препаратов позволяет снизить дозу антибиотиков и сократить сроки их применения. Повидимому, положительный эффект связан так же с воздействием на бактериальную ассоциацию в ране, т.е. на биопленку. Частота повторных вмешательств снизилось в 1,15 раза, а время госпитализации и нетрудоспособности пациентов уменьшилось в 1,8 раза.

Список литературы

1. Амбалов Ю.М. Патогенетические и прогностические аспекты рожи: автореф. дис. д-ра мед. наук - М. - 1996. - 47 с.
2. Жаров М.А. Рожа: клинико-эпидемиологическая характеристика, совершенствование методов лечения и прогнозирования течения болезни: автореф. дис. д-ра мед. наук - М., - 2007. - 38 с.
3. Лещенко И.Г. Гнойная хирургическая инфекция / И.Г.Лещенко, Р.А. Галкин - Самара: Перспектива, - 2003. - 326 с.
4. Полиферментные препараты в гнойной хирургии. Методические рекомендации / под ред. Н.А. Ефименко - М, - 2005. - 32 с.
5. Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода: пособие для врачей / Под ред. В.С. Савельева - М., - 2009. - 32 с.

6. Стернин Ю.И., Кнорринг Г.Ю., Минаев С.И., Новожилов А.А. Интенсификация антибактериальной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях // Военно-Медицинский журнал - 2008. - №10. - С. 35-40.

7. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г. Хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых / Международная научно-практическая конференция 17-18 апреля 2014 Москва. - М.: - 2014, - С. 263.

8. BMC Microbiol / S.E. Dowd et al. – 2008. – Vol.8. – P. 43.

© Шайбаков Д.Г., Хасанов А.Г., Закиров И.А., 2016

УДК 616.995.132.8

АКТУАЛЬНОСТЬ ТОКСОКАРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

*Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х., Галиева А.Т.,
Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

Актуальность паразитарных заболеваний на территории Республики Башкортостан не вызывает сомнений. Одним из гельминтозов, регулярно регистрируемых в Башкортостан и г. Уфа, является токсокароз. Пораженность токсокарозом не высокая, однако вследствие распространенности содержания животных - кошек и собак, данный гельминтоз остается одной из важных проблем паразитологии как среди взрослого населения республики, так и среди детей. Токсокароз среди жителей Республики Башкортостан регистрируется не всегда, а как правило, при наличии выраженной симптоматики заболевания, наличия эпидемиологического анамнеза, что связано с особенностями диагностики данного заболевания, основанного, прежде всего, на лабораторных иммунологических (серологических) методах исследования. Для скрининга токсокароза используются, прежде всего, метод иммуноферментного анализа, в соответствии с МУ 3.2.1173-02 «Серологические методы диагностики паразитарных заболеваний» с целью выявления иммуноглобулинов к антигенам токсокар в сыворотке обследуемых. Распространенность токсокароза на территории Республики Башкортостан связана с домашними животными, прежде всего, в сельской зоне. Однако, и среди городского населения актуальность заболеваемости токсокарозом не

менее важна. Это обусловлено нарушением городскими жителями правил содержания животных, когда отсутствуют места для выгула собак, детские площадки нередко используются не по назначению и практически отсутствуют методы дезинвазии экскрементов животных.

Особенности клинического течения и трудности диагностики обусловлены жизненным циклом паразита, связанным с миграцией личинок токсокар по органам и тканям. Диагностика представляет трудности еще и в связи с отсутствием половозрелой фазы гельминта в организме человека, в результате чего выделения яиц с фекалиями не происходит, а присутствует только миграционная фаза. В Республике Башкортостан регулярно регистрируются случаи токсокароза, протекающие со схожей симптоматикой.

В качестве клинического примера, хотелось бы представить случай висцерального токсокароза, зарегистрированный в ноябре 2015 г. в ГБУЗ ИКБ №4 г.Уфа. Больная А. 36 лет, жительница Уфы. Из анамнеза известно, что пациентка проживала в частном доме, имеет собаку, живущую в конуре на улице. В октябре 2015 года работала на строительстве маляром, парентеральные вмешательства отрицает, сырые продукты, воду не употребляла. Контакты с инфицированными больными отрицает. Настоящее заболевание началось 10 ноября 2015 г. остро с повышения температуры тела до 40°C, появилась головная боль, выраженные симптомы интоксикации. 14 ноября присоединились тошнота, боль в пояснице, потемнение мочи без изменения количества суточного диуреза. 15 ноября была вызвана скорая медицинская помощь, со слов пациента, ей был сделан жаропонижающий укол. 16 ноября температура сохранялась на уровне 40°C, больная вызвала участкового врача поликлиники, которая после осмотра направила пациентку на стационарное лечение в ГБУЗ ИКБ №4 г.Уфа с подозрением на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом.

Объективно при осмотре в приемном покое: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное, больная адекватна, эмоционально стабильна. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, высыпаний нет. Зев умеренно гиперемирован, миндалины не увеличены, периферические лимфоузлы не увеличены, температура 37,6°C, ЧД 20 в мин, АД 120/70 мм рт.ст., пульс 86 в мин. Аускультативно - дыхание жесткое, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии. Перитонеальные знаки отрицательные. Гепатомегалия - +1-2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Диурез не изменен. Стул оформлен. Менингеальных знаков нет. Со стороны опорно-двигательной системы - без особенностей. В общем анализе крови: лейкопения – ($3,6 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение СОЭ - (30 мм/ч); в биохимическом

анализе – мочевины – 8,0 мкмоль/л, креатинин 220 мкмоль/л; в общем анализе мочи - уд. вес - 1016, белок - отрицат., лейкоцитурия - 12-13 в п. зр., эпителий 2-3, цил. 0-1. Назначена патогенетическая (дезинтоксикационная, симптоматическая) терапия, обычно используемая при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, на фоне которой не наблюдалось положительной динамики: сохранялись колебания температуры в пределах 37-38°C в течение 10 дней, состояние и самочувствие оставалось без изменений. Учитывая отсутствие положительной динамики, отрицательных результатов серологических исследований крови на ГЛПС, были назначены дополнительные исследования, на другие инфекционные заболевания, наиболее встречаемые на территории Республики Башкортостан. На УЗИ ОБП выявлены эхопризнаки диффузных изменений печени, гепатомегалии. При повторном исследовании крови на 15 день госпитализации выявлена эозинофилия - 25%. В рамках скрининга инфекционных заболеваний у больного провели исследование крови в ИФА на антитела к гельминтам - выявлено наличие титра антител 1:800 к токсокарам. Была проведена терапия альбендозолом в течение 14 дней по 400 мг 2 раза в день. После проведенной терапии состояние больного – удовлетворительное, самочувствие хорошее, температура нормализовалась. Нормализовались общеклинические и биохимические лабораторные данные. Больному был рекомендован повторный четырнадцатидневный курс через 45 дней. Разнообразие клинических симптомов при токсокарозе обуславливает необходимость настороженности врачей различных специальностей относительно данного заболевания. С целью улучшения эпидемиологической обстановки по данному заболеванию существует необходимость усиления контроля за домашними и беспризорными животными, местах их выгула и регулярной дегельминтизации.

© Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х., Галиева А.Т.,
Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г., 2016

**ЭЛЕКТРОННЫЕ ДИДАКТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ,
ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОЦЕССЕ
ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»**

*Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А.,
Бурганова А.Н., Галиева А.Т., Хасанова Г.М.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

В настоящее время широкое внедрение электронных образовательных ресурсов в процесс обучения студентов является необходимым условием образовательного процесса, позволяющим более широко, систематизировано и эффективно представить учебный материал, учитывая сокращение непосредственного контакта преподавателя со студентами в следствие увеличения доли самостоятельной подготовки.

Одним из необходимых условий эффективности преподавания с помощью электронного дидактического материала, используемого в преподавании дисциплины «инфекционные болезни» является его наглядность. Как известно, одним из минусов электронных учебников - неудобство чтения с экрана. Однако их применение позволяет студентам более наглядно видеть и представлять основные клинические проявления инфекционных болезней, особенно заболеваний, редко встречающихся в нашем регионе. Поэтому применение электронных учебных материалов может быть эффективным для усвоения материала по данной дисциплине, при правильном его применении.

Какие же из электронных ресурсов эффективно применяются на нашей кафедре?

1) Электронные учебники.

Электронные учебники эффективны в преподавании при наличии полноты изложения дидактического материала, его последовательности и наглядности. с целью преподавания дисциплины «инфекционные болезни» необходимо создавать электронные учебники на высоком международном уровне, с учетом всех последних достижений в области инфектологии и последних достижений в области программирования. Что конечно же подразумевает профессионализм создателей как в области инфекций, так и в области программирования. Количество таких учебных пособий несколько ограничено, что представляет собой проблему внедрения данных образовательных ресурсов в преподавание.

2) Электронное тестирование.

Достаточно эффективно для оценки усвоения студентами текущего материала в качестве тестов исходного и конечного уровня и выходных тестов. Может эффективно применяться при достаточном количестве компьютеров. Позволяет сократить время преподавателя, потраченное на проверку тестов. Более безошибочно оценить ответ студента при проверке знаний.

3) Современные электронные информационные поисковые системы.

В настоящее время доступ к современным электронным справочным системам использующим доступ к последним базам знаний, является одним из преимуществ преподавания с помощью электронных технологий. Интерфейсы к лабораториям удаленного доступа, виртуальным лабораториям позволяют оптимизировать структуру современного образования, обеспечить студентам возможность получения знаний, вне зависимости от места положения студентов, из материального и социального статуса.

Одним из преимуществ представления клинического материала является реализация принципа наглядности, что достигается применением таких средств иллюстрации как фотографии больных, рисунки, видеофрагменты диагностического, лечебного процессов. В преподавании дисциплины инфекционные болезни репрезентативность изучаемого материала является обязательной, поскольку клинические проявления инфекционных заболеваний отличаются разнообразностью, что нередко представляет трудности в дифференциальной диагностике. Многие заболевания имеют сезонность, отдельные нозологические формы определенное природно-очаговое распространение, часть инфекций являются редко встречающимися, хотя представляют определенную угрозу и являются необходимыми для изучения (особо опасные инфекции). Учитывая, выше перечисленное, наглядное представление многих инфекционных болезней является проблематичным ввиду отсутствия больных. Создание базы данных для основных нозологических форм заболеваний способствует повышению качества усвоения материалов лекций и проведения практических занятий по самостоятельной аудиторной и внеаудиторной подготовке студентов, что позволяет более подготовлено приступить к курации больных.

Использование электронных ресурсов ни в коей мере не исключает «живого общения» преподавателя с аудиторией, а только наглядно дополняет его. Так как одним из основ преподавания и его целью является совершенствование профессионального общения, «живое» общение преподавателя и студентов способствует развитию речи студентов, позволяет заложить основы клинического мышления, является основой демонстрации методики публичного выступления.

Таким образом, использование комплексных обучающих программ – электронных учебников, набора модулей, имитирующих клинических больных по теме информационно-справочную систему для подсказок, а также систему тестирования для проверки знаний. - способ многократного повышения эффективности представления материала студенческой аудитории, ни в коей мере не заменяющий личного общения преподавателя с обучающимися студентами.

© Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А.,
Бурганова А.Н., Галиева А.Т., Хасанова Г.М., 2016

УДК 616-058

НЕОБХОДИМОСТЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТАСТАН

*Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Галиева А.Т.,
Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г.*

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
МЗ РФ, г. Уфа, Россия

Совершенствование медицины в современных условиях, новые достижения в области фармацевтических технологий приводят к увеличению продолжительности жизни больного, несомненно тем самым оказывая положительный эффект. Однако многие современные заболевания, лечение которых недостаточно эффективно, например онкологические и некоторые неонкологические заболевания, в числе которых и хронические прогрессирующие инфекции, такие как ВИЧ, неизбежно приводят к декомпенсации состояния пациента, и, как следствие, летальному исходу, который, в любом случае неизбежен.

Оказание специфической помощи, уход за уходящими больными во всем мире объединен термином «паллиативная терапия». Актуальность данной помощи в Республике Башкортостан несомненна, в том числе и больным с инфекционными заболеваниями, учитывая рост числа пациентов с терминальной стадией СПИД, прогрессирующем росте заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией населения Республики в современных условиях.

Целью паллиативной помощи пациентам с терминальной стадией СПИД является облегчение состояния пациентов, обеспечение им достойного ухода и качества жизни в последние дни и месяцы их существования. Особенностью таких пациентов является их уязвимость как в социальном плане - отторжение родными, обществом, учитывая страх перед данным заболеванием у населения, не пораженного ВИЧ, плохо осведомленного о механизмах и путях передачи данной инфекции, наличия вируса в средах организма, особенно при высокой вирусной нагрузке. так же уязвимость данных пациентов и в медицинском плане, учитывая выраженность иммуносупрессии, разнообразность клинических проявлений ВИЧ-инфекции на терминальной стадии заболевания.

В настоящий момент помощь пациентам в Республике Башкортостан, находящимся на терминальной стадии заболевания, осуществляется в стационарах и отделениях по профилю оппортунистов по месту жительства пациентов. Однако эта помощь, часто не учитывает специфические особенности течения заболеваний при ВИЧ, приводящих к летальному исходу, без учета необходимой психологической и социальной поддержки пациентов в последние дни.

Улучшение качества жизни пациентов в конечной стадии хронического прогрессирующего заболевания одна из основных целей паллиативной медицины. Наиболее полно данная помощь могла бы реализоваться в условиях специализированных стационаров - хосписов для подобных больных, или как минимум, в условиях паллиативных специализированных отделений многопрофильных стационаров. Однако, в настоящий момент на территории Республики Башкортостан, не существует таких специализированных отделений или хосписов для данной категории больных.

Потребности в данной услуге населения нашей страны удовлетворены всего на 1-2%, и Республика Башкортостан в данном случае не исключение. В современных условиях ограниченных ресурсов, учитывая существующие экономические санкции, дефицит бюджета Республики Башкортостан внедрение данного вида помощи затруднительно, но необходимо. Уровень паллиативной медицины - вид медицинской помощи, бесперспективным, с экономической точки зрения, больным, является показателем ее экономического, духовного развития. И является необходимым компонентом, обеспечивающим понятие качества жизни пациента, несмотря на ее короткую длительность в данном случае. Затратность данного вида помощи обусловлена доступностью и дороговизной лекарственных средств, необходимостью наличия специализированно обученного медицинского персонала для лечения и ухода за такими пациентами, разнонаправленностью медицинской помощи не только больным, но и необходимостью работы с их родственниками.

Целесообразность оказания паллиативной помощи пациентам с терминальной стадией ВИЧ, желательно в специализированных отделениях и стационарах, является безусловно необходимым условием оказания качественной помощи пациентам и могла бы быть реализована в рамках программы «государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Республике Башкортостан ...».

© Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н.,
Галиева А.Т., Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г., 2016

УДК 611.428:616.8-022.7-085

МОРФОЛОГИЯ РЕГИОНАРНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ ПРИ КОРРЕКЦИИ СТАФИЛОКОККОВОЙ НЕЙРОИНФЕКЦИИ

Шурина Н.А., Машак А.Н.

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск, Россия

В медицинской практике остается актуальной проблема, связанная с бактериальным поражением центральной нервной системы. Это обусловлено, прежде всего, тяжестью течения заболевания, высокой степенью летальности и возможностью неблагоприятных отдаленных последствий [5, 8, 9].

Исход бактериальных менингоэнцефалитов непосредственно зависит от ранней диагностики и своевременного антибактериального лечения. Сложность лечения связана с наличием гематоэнцефалического барьера и устойчивостью возбудителей к антимикробным препаратам.

Патологию центральной нервной системы необходимо рассматривать с учетом лимфатического региона [2, 3], структуры которого обеспечивают непрерывный процесс продвижения тканевой жидкости мозга за пределы полости черепа. При патологических состояниях происходит снижение тока жидкости в каком-либо из этих структур, что приводит к нарушению дренажной функции и появлению синдрома внутричерепной гипертензии и отеку мозга.

Глубокие шейные лимфатические узлы, являясь анатомически составной частью лимфатического русла, представляют 3 звено тканевого дренажа жидкости из головного мозга [2, 3]. Исследуя структуры

лимфатического региона в эксперименте, можно оценить качество предлагаемой антибактериальной терапии при нейроинфекциях.

Целью данной работы было изучить структуру и клеточный состав глубокого шейного лимфатического узла крысы при стафилококковой нейроинфекции в условиях применения клафорана.

Материал и методы исследования. В эксперименте были использованы 3-месячные белые крысы-самки весом 160–170 грамм, которые содержались в условиях вивария. Для инфицирования вводили 0,2 миллилитра (2 тысячи микробных единиц) суточной культуры патогенного стафилококка (штамм 209) через прокол между задней дугой первого позвонка и затылочной костью подкожной инъекционной иглой через большое затылочное отверстие на глубину 1,0 см.

Животные были разделены на 3 группы: 1 группа – интактные (10 крыс), 2 группа – инфицированные (30 крыс), 3 группа – инфицированные в условиях применения клафорана (30 крыс). В каждую экспериментальную группу входили 3 подгруппы в зависимости от времени исследования: А – через 8 часов, Б – через 24 часа, В – через 48 часов. Антибиотик вводили внутримышечно, начиная через час после заражения из расчета 100 мг/кг веса в сутки. Суточная дозировка была разделена на 3 инъекции. Препарат вводили через каждые 8 часов в течение 2 суток.

Клафоран является представителем цефалоспоринов, которые применяются при нейроинфекциях [5, 8, 9, 12]. По данным Сорокиной М.Н. [12] цефалоспорины проникают через гематоэнцефалический барьер только при воспалении головного мозга.

Животных выводили из эксперимента через 8, 24 и 48 часов с момента заражения под эфирным наркозом путем одномоментной декапитации. Объектом исследования служили глубокие шейные лимфатические узлы. Материал фиксировали в 10% растворе формалина, парафиновые срезы изготавливали по длиннику толщиной 5-6 мкм. Гистологические срезы окрашивали азур II-эозином и гематоксилином и эозином.

Морфометрические параметры микроанатомической организации лимфатического узла определяли с помощью МБС – 10 при увеличении в 32 раза. Для этого использовали открытую тестовую систему, с шагом 0,25 мм и площадью 1 точки равной 0,0625 мм². Десятикратно определяли размеры и высчитывали среднюю величину общей площади сечения лимфатического узла, а также абсолютную и удельную площадь капсулы, краевого синуса, первичных лимфоидных узелков, мантийной зоны, центров размножения, коркового и мозгового вещества, мякотных тяжей и мозговых синусов. Рассчитывали отношение площади коркового вещества к площади мозгового. Клеточный состав исследовали в первичных лимфоидных узелках, центрах размножения и мантии, паракортикальной зоне, мякотных

тяжах и мозговых синусах. Для подсчета количества клеток использовали окулярную морфометрическую вставку, представляющую собой закрытую квадратную тестовую систему, площадью 19,6 мкм² при увеличении 900 раз.

Результаты исследований и обсуждение. При стафилококковом инфицировании из тканей головного мозга и его оболочек патогенные бактерии с экссудатом попадают в регионарные лимфатические узлы. Установлено [1, 4], что в ответ на внедрение патогенных бактерий, вначале в тканях развивается неспецифическая реакция, которая практически не отличается от любого неспецифического воздействия.

По мнению Васильева Н.В. [4] при инфекционном процессе неспецифическая (стрессорная, стереотипная) реакция протекает параллельно и непосредственно с формированием специфического иммунитета и характеризуется лимфолизом (первые 6 часов), нарастанием числа пролимфоцитов (средних лимфоцитов), бластных клеток, ретикулярных клеток, макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов.

При стафилококковом инфицировании головного мозга лимфатические узлы были увеличены в течение первых суток (Табл. 1).

Гипертрофия лимфатических узлов, скорее всего, вызвана отеком лимфоидной ткани. Стрессорная реакция в глубоких шейных лимфатических узлах протекала с опустошением паракортикальной зоны (Табл. 2) и вторичных лимфоидных узелков. К концу суток в паракортикальной зоне и лимфоидных узелках наблюдалось значительное сокращение численности малых и средних лимфоцитов и увеличение количества ретикулярных и погибших клеток. Вместе с тем, снизилось число средних лимфоцитов и бластных клеток в центрах размножения (Рис. 1). Массовая гибель клеток и угнетение лимфопоэтической функции, скорее всего, указывают на интоксикацию, которая в данном случае, вероятно, связана с выработкой золотистым стафилококком веществ, способных вызвать синдром токсического шока [10].

В то же время в мягкотных тяжах, по сравнению с корковым веществом, наблюдались признаки усиления клеточной (рост числа ретикулярных клеток, макрофагов), а также гуморальной защиты (увеличение числа средних лимфоцитов, бластных клеток, незрелых плазмоцитов).

Животные со стафилококковой инфекцией, которым не проводилось лечение, к концу суток находились в терминальном состоянии и все погибли, не дожив до 48 часов. Ученые [11] проводили комплексное исследование компонентов микробицидной системы, показателей метаболической активности нейтрофилов и уровня цитокинов при гнойных менингоэнцефалитах. Они выявили несостоятельность иммунной защиты, которая является причиной летального исхода.

Структура глубокого шейного лимфатического узла в норме и при стафилококковом инфицировании головного мозга

структурные компоненты лимфатического узла	1 группа интактные	2 группа	
		2А подгруппа (8 ч.)	2Б подгруппа (24 ч.)
<i>S капсулы</i>	0,15 ± 0,007	0,21 ± 0,01	0,14 ± 0,005*.*
<i>S краевого синуса</i>	0,32 ± 0,01	0,202 ± 0,004*	0,13 ± 0,007*.*
<i>S коры</i>	4,1 ± 0,04	6,24 ± 0,02*	6,71 ± 0,02.*
<i>S центров размножения</i>	0,23 ± 0,009	0,175 ± 0,006*	0,08 ± 0,01*.*
<i>S мантийной зоны</i>	0,48 ± 0,009	0,481 ± 0,004	0,28 ± 0,03*.*
<i>S Ф II</i>	0,71 ± 0,02	0,652 ± 0,008*	0,36 ± 0,04*.*
<i>S Ф I</i>	0,36 ± 0,006	0,24 ± 0,005*	0,13 ± 0,007*.*
<i>S коркового плато</i>	0,48 ± 0,007	1,21 ± 0,01*	0,84 ± 0,016*.*
<i>S паракортикальной зоны</i>	2,55 ± 0,03	4,13 ± 0,04	5,39 ± 0,06*.*
<i>S мозгового вещества</i>	3,8 ± 0,04	2,76 ± 0,02*	4,49 ± 0,06*.*
<i>S мягкотных тяжей</i>	1,81 ± 0,025	1,67 ± 0,01*	2,93 ± 0,04*.*
<i>S мозгового синуса</i>	2,0 ± 0,02	1,09 ± 0,01*	1,56 ± 0,025.*
<i>S лимфатического узла</i>	8,37 ± 0,07	9,41 ± 0,04*	11,54 ± 0,06.*
количество Ф I	15,1 ± 0,33	5,8 ± 0,4*	5 ± 0,4*
количество Ф II	14,5 ± 0,56	14,6 ± 0,7	7 ± 1,0*.*
К/М индекс	1,08 ± 0,007	2,26 ± 0,01*	1,49 ± 0,02*.*

Примечание: S – площадь в мм², * – достоверность к интактной группе, .* – достоверность к 2А подгруппе. Ф I – первичные лимфоидные узелки, Ф II – вторичные лимфоидные узелки, К/М индекс – соотношение коркового вещества к мозговому.

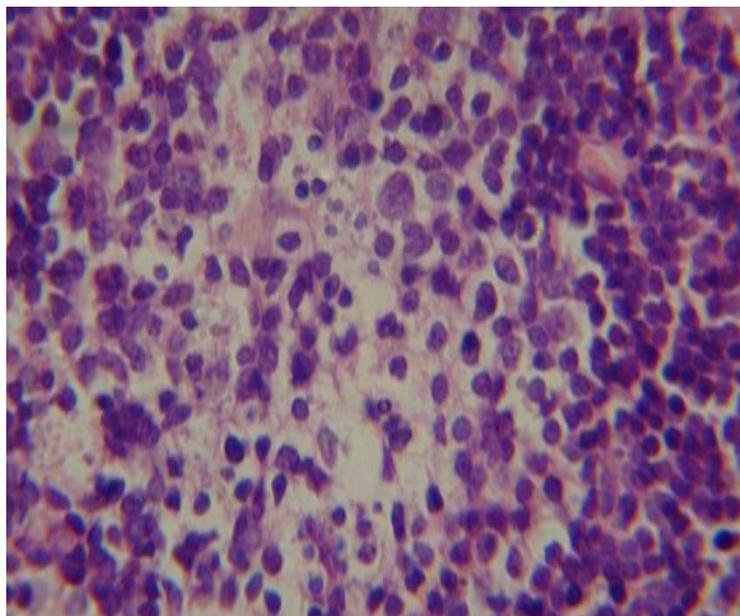


Рис.1. Уменьшение содержания бластных клеток, малых и средних лимфоцитов в центре размножения глубокого шейного лимфатического узла через 24 часа после стафилококкового инфицирования. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ок. 10 х об. 100.

Таблица 2

Клеточный состав паракортикальной зоны глубокого шейного лимфатического узла в норме и при стафилококковом инфицировании головного мозга

клетки	1 группа интактные	2 группа	
		2А подгруппа (8 ч.)	2Б подгруппа (24 ч.)
малые лимфоциты	8969 ± 131,2	18656,1 ± 242*	2174,5 ± 310,1*
средние лимфоциты	3622,6 ± 141,3	3973,3 ± 213,9	1449,6 ± 285,3*.*
бластные	43,9 ± 26,7	71,2 ± 43,3	37,2 ± 45,3
ретикулярные	738,6 ± 76,4	1409,9 ± 154,2*	1542,7 ± 160,4*
макрофаги	545,2 ± 95,1	1623,5 ± 194,6*	2546,3 ± 202,7*.*
нейтрофилы	140,7 ± 35,5	897,2 ± 122,9*	2918 ± 202,7*.*
эозинофилы	43,95 ± 26,7	598,15 ± 127,4*	18,6 ± 33,9
погибшие	351,7 ± 58,6	1039,6 ± 122,9*	16225,8 ± 357,9*.*

Примечание: * – достоверность к интактной группе, * – достоверность к 2А подгруппе.

Таблица 3

Структура глубокого шейного лимфатического узла в норме и при стафилококковом инфицировании головного мозга в условиях применения клафорана

структурные компоненты лимфатического узла	1 группа интактные	3 группа		
		3А подгруппа (8 ч.)	3Б подгруппа (24 ч.)	3В подгруппа (48 ч.)
<i>S капсулы</i>	0,15 ± 0,007	0,22 ± 0,007*	0,13 ± 0,006*	0,13 ± 0,005*
<i>S краевого синуса</i>	0,32 ± 0,01	0,43 ± 0,006	0,17 ± 0,01*	0,23 ± 0,006*●
<i>S коры</i>	4,1 ± 0,04	6,53 ± 0,05*	3,25 ± 0,02*.*	1,65 ± 0,01*.*●
<i>S центров размножения</i>	0,23 ± 0,009	0,43 ± 0,006*	0,17 ± 0,06*.*	0,04 ± 0,004*.*●
<i>S мантии</i>	0,48 ± 0,009	0,62 ± 0,006*	0,54 ± 0,01*.*	0,16 ± 0,005*.*●
<i>S Ф II</i>	0,71 ± 0,02	1,05 ± 0,01*	0,71 ± 0,01*	0,2 ± 0,01*.*●
<i>S Ф I</i>	0,36 ± 0,006	0,17 ± 0,006*	0,15 ± 0,01	0,34 ± 0,01*.*●
<i>S коркового плато</i>	0,48 ± 0,007	1,54 ± 0,85*	0,72 ± 0,01*.*	0,64 ± 0,005*.*●
<i>S паракортикальной зоны</i>	2,55 ± 0,03	3,84 ± 0,05*	1,67 ± 0,01*.*	0,48 ± 0,008*.*●
<i>S мозгового вещества</i>	3,8 ± 0,04	3,9 ± 0,06	2,0 ± 0,06*.*	4,5 ± 0,02*.*●
<i>S мягкотных тяжей</i>	1,81 ± 0,025	2,44 ± 0,05*	1,26 ± 0,01*.*	2,87 ± 0,007*.*●
<i>S мозгового синуса</i>	2,0 ± 0,02	1,46 ± 0,03*	0,74 ± 0,01*.*	1,63 ± 0,01*.*●
<i>S общая</i>	8,37 ± 0,071	11,08 ± 0,09*	5,55 ± 0,02*.*	6,51 ± 0,02*.*●
количество Ф I	15,1 ± 0,3	6,7 ± 0,7	6,9 ± 0,5	8,2 ± 0,5
количество Ф II	14,5 ± 0,6	16,3 ± 0,5	10,6 ± 0,4	2,9 ± 0,5
К/М индекс	1,078 ± 0,007	1,67 ± 0,02*	1,622 ± 0,009*	0,37 ± 0,003*.*●

Примечание: * – показатели достоверно отличаются от 1 группы, .* – показатели достоверно отличаются от 3А подгруппы, ● – показатели достоверно отличаются от 3Б подгруппы. S – площадь в мм². Ф I –

первичные лимфоидные узелки, Ф II – вторичные лимфоидные узелки, К/М индекс – К/М индекс – соотношение коркового вещества к мозговому.

На фоне применения клафорана у животных в глубоком шейном лимфатическом узле развивалась более яркая неспецифическая реакция, чем у животных, не получавших лечение. Клафоран усилил активность нейтрофильных лейкоцитов, количество которых значительно преобладало во всех зонах лимфатического узла (Рис. 2). А, как известно, нейтрофильным гранулоцитам принадлежит основное звено первичной защиты организма от распространения микробов. Функции нейтрофилов включают в себя фагоцитоз, цитотоксичность, секрецию биологически активных веществ, а также регуляцию функциональной активности ряда клеток [7]. В данном случае наблюдалось усиление миграции моноцитов в центры размножения, мантийную зону и мякотные тяжи. Вследствие чего, в подгруппе 3А численность макрофагов превышала показатели подгруппы 2А: в центрах размножения в 2 раза, в мантийной зоне в 3,5 раза, в мякотных тяжах в 158 раз. Развитие стафилококковой инфекции центральной нервной системы также сопровождалось более интенсивной гибелью клеток во вторичных лимфоидных узелках, паракортикальной зоне и в мозговых синусах. В паракортикальной зоне их количество превышало в 1,8 раза, в центрах размножения – в 2,8 раза, в мантийной зоне – в 1,2 раза, в мозговых синусах – в 12,7 раза. Большое количество погибших клеток в присутствии клафорана, скорее всего, связано с бактериолитическим действием антибиотика, который вызывает массивное разрушение микробов и высвобождение бактериальных токсинов. Кроме того, значительное преобладание погибших клеток в мозговом синусе указывает на поступление их из дренируемых тканей и, скорее всего, из головного мозга.

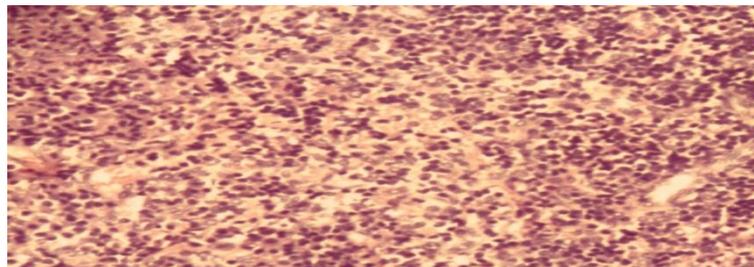


Рис. 2. Большое количество нейтрофилов в мозговом веществе лимфатического узла в условиях применения клафорана через 8 часов после стафилококкового инфицирования. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ок. 20 х об. 40.

В отличие от подгруппы 2А, в которой наблюдалось уменьшение площади вторичных лимфоидных узелков (Табл. 1), в 3А подгруппе, наоборот, произошло увеличение их площади и, соответственно, центров

размножения и мантийной зоны (Табл. 3). При этом в центрах размножения были выявлены признаки усиления пролиферации лимфоидной ткани: увеличение количества митозов и средних лимфоцитов.

Под действием клафорана через 8 часов (3А подгруппа), в отличие от подгруппы 2А, уменьшение количества малых и средних лимфоцитов в первичных лимфоидных узелках сопровождалось увеличением их численности в мягкотных тяжах. При этом в 3А подгруппе было больше зрелых плазмоцитов в 2,3 раза.

Таблица 4

Клеточный состав паракортикальной зоны глубокого шейного лимфатического узла в норме и при стафилококковом инфицировании головного мозга в условиях применения клафорана

клетки	1 группа интактные	3 группа		
		3А подгруппа (8 ч.)	3Б подгруппа (24 ч.)	3В подгруппа (48 ч.)
малые лимфоциты	8969 ± 131,2	12857,4 ± 597*	6167,5 ± 104,4*•	1665 ± 51,4*•●
средние лимфоциты	3622,6 ± 141,3	2560,2 ± 169,8*	904,1 ± 73,6*•	200,3 ± 24,9*•●
бластные клетки	43,95 ± 26,7	26,5 ± 32,2	40,3 ± 22,4	14,9 ± 5,4
ретикулярные клетки	738,6 ± 76,4	1085,8 ± 175,8	788,9 ± 62,8	120,8 ± 16,9*•●
макрофаги	545,2 ± 95,1	1377,1 ± 145,1*	1180,5 ± 75,8*	235 ± 18,5*•●
нейтрофилы	140,7 ± 35,5	7885,4 ± 245*	362,8 ± 49,7*•	488,3 ± 45,3*•
эозинофилы	43,95 ± 26,7	53 ± 39,5	-	-
разрушенные клетки	351,7 ± 58,6	1853,8 ± 197,4*	1670 ± 85,8*•	294,6 ± 18,5*•●

Примечание: * – достоверные показатели к 1 группе, • – достоверные показатели к 3А подгруппе, ● – достоверные показатели к 3Б подгруппе.

Несмотря на то, что площадь паракортикальной зоны в подгруппе 3Б была в 3 раза меньше, чем в подгруппе 2Б (Табл. 1, 3), в ней содержалось в 3 раза больше малых лимфоцитов и равное число средних лимфоцитов (Табл. 2, 4). Учитывая тот факт, что при этом было в 9,7 раза меньше погибших клеток, можно с уверенностью утверждать протективное действие применяемого антибиотика.

Кроме того, к концу суток в подгруппе 3Б количество первичных лимфоидных узелков почти не отличалось от подгруппы 2Б, в то же время в них в 2,5 раза преобладала численность малых лимфоцитов. Вторичных лимфоидных узелков было больше, чем в группе без лечения. При этом в центрах размножения в присутствии клафорана количество бластных клеток превосходило в 6,3 раза, средних лимфоцитов – в 2,3 раза. Вместе с тем, в мантийной зоне почти в 5 раз превышала численность малых лимфоцитов.

В отличие от животных в группе без лечения, под действием клафорана к концу суток площадь мякотных тяжей сократилась и была в 2,3 раза меньше. В то время как в подгруппе 2Б в мякотных тяжах наблюдалась активация плазмоцитопоэза, в подгруппе 3А выявлено его угнетение. Содержание зрелых и незрелых плазмоцитов было меньше показателей 2Б подгруппы в 2,7 и в 8 раз, а бластных клеток – в 12,1 раза. В то же время, выявлено повышенное количество ретикулярных клеток, макрофагов, разрушенных клеток и присутствие нейтрофильных лейкоцитов.

К концу вторых суток под действием клафорана наблюдалось значительное сокращение площади паракортикальной зоны. Учитывая тот факт, что в паракортикальной зоне в основном содержатся Т-лимфоциты, можно предположить угнетение клафораном репродукции Т-лимфоцитов. С другой стороны, возможно подавление их хемотаксиса клафораном в результате угасания воспалительного процесса в лимфатических узлах. В мякотных тяжах наблюдалась нормализация численности малых и средних лимфоцитов, зрелых и незрелых плазмоцитов, бластных клеток, а также ретикулярных клеток. Повышенным осталось содержание макрофагов, нейтрофилов и разрушенных клеток.

Необходимо отметить, что Т-лимфоциты являются важным звеном в развитии специфического иммунитета. Очевидно, клафоран угнетает развитие специфического иммунитета. В то же время, большое количество нейтрофильных лейкоцитов в зонах лимфатического узла, напрямую указывает на способность клафорана усиливать их хемотаксис в очаге воспаления.

Выводы:

1. После стафилококкового инфицирования головного мозга через сутки возникают очаги некроза лимфоидной ткани глубокого шейного лимфатического узла, во всех зонах резко сокращается численность лимфоцитов и возрастает количество погибших клеток. Сужение краевого и мозгового синусов свидетельствует о снижении дренажной функции.

2. Под действием клафорана после стафилококкового инфицирования головного мозга уменьшается размер глубокого шейного лимфатического узла. К концу вторых суток резко снижается численность малых и средних лимфоцитов в Т-зависимой паракортикальной зоне, что приводит к значительному уменьшению объема коркового вещества, и

увеличивается количество нейтрофильных лейкоцитов во всех зонах глубокого шейного лимфатического узла.

Список литературы

1. Белянин В.Л., Цыплаков Д.Э. Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов - СПб., Казань, - 1999. – 240 с.
2. Бородин Ю.И. Эндозкология, лимфология и здоровье // Бюллетень СО РАМН, - 1999. – №2. – С. 5-7.
3. Бородин Ю.И., Песин Я.М. Мозг и жидкие среды организма - Новосибирск-Бишкек, - 2005. – 184 с.
4. Васильев Н.В. Очерки о роли кроветворной ткани в антителиообразовании – Томск, - 1975. – 302 с.
5. Власова И.В., Ершикова Ю.Е., Свистунова Т.С., Сидоренко С.В., Столярова Л.Г. Биологическая характеристика основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов // Антибиотики и химиотерапия – 2002. – Т.47. – №10. – С. 13-24.
6. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техники – М.: Медицина, - 1982. – 346 с.
7. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз – Екатеринбург: Наука, - 2001. – 280 с.
8. Карпов И.А., Иванов А.С., Юркевич И.В. и др. Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2006. – Т.8 – №3. – С. 229-236.
9. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Лыткина И.Н. и др. Этиология и лабораторная диагностика гнойных бактериальных менингитов // Эпидемиология и инфекц. болезни – 2005. – №3. – С. 5-9.
10. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и менингоэнцефалиты – СПб.: Фолиант, - 2003. – 128 с.
11. Рычкова О.А., Пряхина О.В., Кашуба Э.А. и др. Клинико-иммунологические особенности гнойных менингитов различной этиологии // Медицинская наука и образование Урала – 2006. - Т.7. – №2. – С. 42-52.
12. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей – М.: Медицина, - 2003. – 314 с.
13. Шурина Н.А. Связи лимфатической системы и несосудистых путей микроциркуляции головного мозга в эксперименте: Диссертация на соискание ученой степени к.м.н. – Новосибирск, - 2011. – 172 с.

© Шурина Н.А., Машак А.Н., 2016

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ

Янбухтина З.Р.², Азнабаев Б.М.¹, Галимова Э.Ф.¹, Мухаммадеев Т.Р.¹

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрава России, г. Уфа, Россия.

²ЗАО Оптимедсервис, Республика Башкортостан, г. Уфа, Россия.

Воспалительные заболевания глаз в практической деятельности врача-офтальмолога являются наиболее частой патологией, которая характеризуется нередко рецидивирующим течением, часто поражением лиц молодого трудоспособного возраста и опасностью инвалидизирующих последствий. Воспалительная офтальмопатология на амбулаторном приеме встречается почти в 50% случаев, уступая лишь аномалиям рефракции [3, 5, 8].

Среди вирусных инфекций самой распространенной является герпетическая. Актуальность проблемы герпетических заболеваний глаз определяется их большой распространенностью, рецидивирующим характером течения, наличием врожденных форм, полиморфизмом клинических проявлений [6, 8]. В последние годы наблюдается неуклонный рост числа заболеваний глаз, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ). В России ежегодно регистрируется 300-500 тыс. случаев офтальмогерпеса. Герпетическая инфекция приводит к тяжелой патологии роговицы, увеального тракта, сетчатки, зрительного нерва, как у детей, так и у взрослых. Наиболее частым проявлением вирусных поражений глаз является герпетический кератит, который составляет 20–50% среди воспалительных заболеваний роговицы.

Рецидивы – характерная особенность офтальмогерпеса, в том числе и герпетического кератита, возникающие в 25% случаев после первой атаки ВПГ и в 75% после повторных. Учащение рецидивов и утяжеление офтальмогерпеса связано с учащением микстинфекций, которые трудно диагностируются и поддаются лечению, что предопределяет совершенствование лабораторной диагностики и лечения данного недуга. Остроту проблеме придает ее социальная значимость, поскольку внутриглазные инфекционные процессы в подавляющем большинстве случаев возникают как осложнение и часто встречаются в молодом трудоспособном возрасте. Такая ситуация сопровождается не только моральной, психической травмой для пациентов, но и значительными экономическими потерями для общества. В связи с этим не теряет своей

значимости проблема поиска новых, более эффективных методов диагностики.

Важное значение для анализа целостности эпителия роговицы и конъюнктивы имеет применение красителей. Витальное окрашивание эпителия роговицы является одним из эффективных, бесконтактных и высокоинформативных методов диагностики [2, 6].

На сегодняшний день красители используются, в основном, для диагностики поражений роговицы и синдрома сухого глаза, например, ксантиновый краситель бенгальский розовый, который в офтальмологии используется при различных формах поверхностных кератитов, клинически безопасен и рекомендован к широкому применению [2].

Кроме того, красители остаются необходимым инструментом с точки зрения эффективности и безопасности проведения таких хирургических вмешательств, как кератопластика, удаление катаракты, витреоретинальные вмешательства, т.е. речь идет о прижизненном окрашивании клеток и тканей у пациентов [4, 7, 9, 10].

Компанией «Оптимедсервис» совместно с кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета разрабатываются красители, способные визуализировать внутриокулярные структуры. Так, многолетний опыт применения офтальмологического красителя «Оптимед» на основе трипанового синего доказал его эффективность при проведении капсулорексиса, для диагностики возможных разрывов или других дефектов передней капсулы в ходе операции: небольшое количество красителя обеспечивает достаточное окрашивание передней капсулы с минимальным риском токсического действия на эндотелий роговицы [1].

Несмотря на широкое внедрение различных красителей для контрастирования интраокулярных структур, подбор оптимального красителя до сих пор остается актуальным. Для минимизации побочных эффектов и сохранения высоких функциональных характеристик красителей они должны обладать высокой дисперсностью и растворимостью в воде, фотохимической стабильностью, избирательной аффинностью к интраокулярным тканям, легкостью введения и удаления, минимальной токсичностью. В их разработке важен системный подход с учетом биосовместимости и селективности к структурам глаза и возможного токсического влияния.

Список литературы

1. Азнабаев Б.М. Офтальмологический раствор трипанового синего «Оптимед» для окрашивания передней капсулы хрусталика: сравнительное клиническое исследование / Б.М. Азнабаев, З.Р. Янбухтина,

Т.Р. Мухамадеев // Ерошевские чтения труды Всероссийской конференции. – Самара. – 2012. – С. 51-54.

2. Бржевский В.В. Роговично-конъюнктивальный кератоз / В.В. Бржевский, Е.Е. Сомов - СПб., - 2003.

3. Кириченко И.М. Фармакотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза // Офтальмологические ведомости - 2012. - №4. - С. 63–64.

4. Кислицына Н.М. Применение нового контрастного вещества («Витреоконтраст») для визуализации структур стекловидного тела (экспериментальное исследование) / Н.М. Кислицына, С.В. Новиков, С.В. Беликова // Офтальмохирургия – 2010. - №1. – С. 54-57.

5. Кочергин С.А., Чернакова Г.Н., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Современные подходы к терапии вирусных и невирусных конъюнктивитов // Российский офтальмологический журнал - 2014. - №4. - С. 32–39.

6. Каспарова А.А. Лечение герпес-вирусного кератита // А.А. Каспарова // Герпес – 2006. - №1. – С. 13-19.

7. Тахчиди Х.П. Первый опыт использования композиции «Витреоконтраст» в ходе хромовитрэктомии / Х.П. Тахчиди, Д.О. Шкворченко, Н.М. Кислицына, С.В. Новиков // Офтальмохирургия - №5. – С. 13-14.

8. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Герпес-вирусы в офтальмологии // Вестник офтальмологии - 2014. - №4. - С. 127–131.

9. Badaro E. Vital Dyes in Ophthalmology a Chemical Perspective / E. Badaro, E.A Novais, F.M. Pehna // Current Eye Research - 2014. – Vol.39, №7. – P. 649-658.

10. Rodrigues E. The use of vital dyes in ocular surgery / E. Rodrigues, E. Costa, F. Penh // Surv. Ophthalmol. - 2009. – Vol.54, №5. – P. 576-617.

© Янбухтина З.Р., Азнабаев Б.М., Галимова Э.Ф., Мухамадеев Т.Р., 2016

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОЦИНОЗА КИШЕЧНИКА И ТЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО ПРОЦЕССА

Янгуразова З.А., Рашитова Г.С.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

Желудочно-кишечный тракт выполняет роль многообразных защитных функций механизмов, направленных против инвазивных процессов [1-7].

Учитывая хорошую приживаемость у мышей *Syphacia obvelata*, быстрый темп их развития в кишечнике хозяина, мы сочли, что данный объект является оптимальной экспериментальной моделью для отработки схем санации желудочно-кишечного тракта при паразитоценозах. Для этого отобраны 3 группы лабораторных животных: в 1 группе, состоящей из 152 мышей, инвазированные яйца сифачий вводились на фоне спонтанного нормобиоза кишечника; вторую группу животных, в количестве 132 особей, перед заражением яйцами *S.obvelata* в течение 50 суток премировали фенолосодержащей смесью в концентрации 0,01 мг в 0,3 мл раствора на одно введение, с 3-х кратным воздействием в течение суток; третья группа животных состоящая из 73 мышей, также премирована в той же дозе фенолосодержащей смесью, однако перед заражением инвазионными яйцами сифачий в течение 10 дней вводили перорально по 1 дозе на 10 мышей 2 раза в день лиофилизированную микробную массу живых антагонистически активных лактобактерий (*Lb.fermenti* и *Lb.plamarum*). Бактериологическими исследованиями на 7-10 день определяли приживаемость микробных культур в кишечнике мышей. Животных всех групп заражали яйцами нематод сифачий в количестве 1200 ± 100 . При вскрытии животных на 15 день после заражения количество прижившихся сифачий в 1 группе составляло на одну особь $618,4 \pm 86,4$ экземпляров, во второй группе - $801,6 \pm 105,4$ экземпляров, а количество обнаруженных сифачий в группе мышей, где заражение проведено на фоне полноценного высокоантагонистического штамма *Lb.fermenti* и *Lb.plantarum*, составляет $428 \pm 92,1$ экземпляров. Нами отмечена выраженная зависимость срока достижения половой зрелости паразита от веществ, которыми премировали животное. У половины животных 1 и 2 групп паразиты достигли половой зрелости к 16-18 дням, в третьей группе на 19-21 день и в более поздние сроки.

Установлено, что до заражения у всех мышей количество микробных тел весьма вариабельно от сотни миллионов до нескольких

миллиардов, но среднее значение по группам колеблется в незначительных пределах. У животных 1 и 3 групп преобладают лактозопозитивные эшерихии, на которые приходится более 85% от общего количества микробных тел в исследуемом материале - $1,22 \pm 0,79$ IgKOE/г и $8,1 \pm 0,47$ IgKOE/г соответственно. В третьей опытной группе, где животным проведена предварительная санация желудочно-кишечного тракта пробиотиком, слабо- ферментирующие кишечные палочки представлены количеством $9,1 \pm 1,44$ IgKOE/г, что составляет 7,6% от общего числа микробных тел. Относительное количество условно-патогенной флоры выявлено за счет высеваемости, как в 1, так и в 3 группах лактозоотрицательных эшерихий, что составляет $5,2 \pm 0,8$ - $4,9 \pm 0,9$ IgKOE/г соответственно. Отмечено присутствие в посевах лактобактерий в первой группе в количестве $9,75 \pm 2,12$ IgKOE/г, в 3 группе - $19,4 \pm 1,92$ IgKOE/г. Увеличение лактобактерий в 1,8 и в 2,7 раза у животных 3 группы по сравнению с контролем и первой опытной, объясняется тем, что до заражения сифачиями, мышей интенсивно премировали пробиотическим препаратом, содержащим микробную массу живых антагонистически активных *Lb.fermenti* и *Lb.plantarum*, приживаемость которых установлена с первых суток дачи препарата. Во 2 опытной группе на долю лактозонегативных эшерихий приходится до $22,6 \pm 2,1\%$ или $18,2 \pm 3,35$ IgKOE/г. Отмечено значительное увеличение протея и гемолизирующей флоры с суммарным содержанием в количестве $18,5 \pm 2,7\%$ от общего показателя. В первой и третьей группах уменьшение количества эшерихий идет с нарастанием титра слабоферментирующих штаммов, а во второй группе - увеличение за счет лактозонегативных штаммов. Данным изменениям, возможно способствует развитие воспалительного процесса в результате раздражающего и повреждающего действия фенолосодержащих соединений, приводящего к нарушению экосистемы желудочно-кишечного тракта, вызывая дисбиотические явления и дисбактериозы.

При изучении микрофлоры в процессе развития сифачий в кишечнике хозяина, необходимо отметить, что сдвиг в сторону патологии происходит, как в толстом, так и в тонком отделах кишечника с тенденцией увеличения слабоферментирующих, микроорганизмов со свойствами гемолиза и протея, с одновременным уменьшением как абсолютного, так и относительного количества типичных эшерихий. Данные изменения ярче протекают у животных, предварительно премированных фенолосодержащими смесями.

Следовательно, фенолосодержащие соединения вызывают значительный сдвиг в сторону патологии в микроценозе кишечника животных, что, в свою очередь, способствует высокой интенсивности и экстенсивности инвазии, атипичной локализации паразита и является катализатором их биологического развития, что подтверждено

экспериментальными исследованиями, где достоверно доказано, что во 2 группе сифачи достигают половой зрелости на 3-4 дня раньше особей из других опытных групп. Необходимо отметить атипичную реакцию иммунной системы у животных, зараженных *S.obvelata* на фоне премирования фенолосодержащими соединениями. В 1 опытной группе животных с нарастанием условно-патогенной флоры увеличивается концентрация иммуноглобулина класса А, что составляет на 14 день исследования 0,1 г/л, на 25 день - 0,3 г/л, а у животных зараженных на фоне фенолосодержащего соединения, несмотря на прогрессирующее нарастание титра условно-патогенных штаммов и увеличения общего количества микробной флоры, отмечено угнетение локального иммунитета, где секреторный IgA выявлен на 14 день в концентрации 0,05 г/л, на 25 - 0,04 г/л.

Установлена зависимость распада иммуноглобулинов от состава микробных ассоциаций в кишечнике. У животных 1 и 3 опытных групп из иммунных белков в копрофильtrate присутствовали только IgG в количестве $5,7 \pm 1,3 * 10$ мг/г. У мышей 2 группы выявлен IgG - 0,01 мг/г и IgA - 0,02 мг/г. Следовательно, паразитарный процесс, осложненный дисбактериозом способствует экскреции гликопротеинов из организма животного, которые не используются для синтеза новых биологически активных веществ. В присутствии значительных концентраций SIgA (3 группа), лактобактерии имплантируются и пролиферируются в дистальные отделы тонкого кишечника. Обладая высокоантагонистической активностью, *Lb.fermenti* и *Lb.plantarum* подавляют рост и размножение условно-патогенной флоры, тем самым лишая гельминтов его симбионтов, разрушая систему паразитоценозов. Введение пробиотиков обеспечивает местную иммунологическую защиту желудочно-кишечного тракта.

После заражения животных нематодами, в 1 группе концентрация IgE постепенно увеличивается и максимума достигает на 14 день исследования, что составляет $72,6 \pm 18,3$ МЕ/мл, тогда как у животных 2 группы данный иммунный белок с незначительными колебаниями находился на одном уровне на всех этапах исследования (от $69,4 \pm 17,6$ до $88,1 \pm 21,2$ МЕ/мл.). Следовательно, основные клетки мишени - тучные и базофилы, не способны продуцировать биологически активные вещества, которые коррегируют напряженность противопаразитарного иммунитета, что также может явиться причиной высокой интенсивности инвазии.

Таким образом, экотоксиканты или фенолосодержащие соединения способствуют иммунодефицитным состояниям, которые проявляются в атипичных реакциях со стороны секреции гомоцитотропных антител. Поскольку секреторный IgE продукт лимфоидных элементов, то атипичная его выработка может рассматриваться как одно из проявлений функциональной недостаточности Т-системы.

В результате исследований установлено, что паразитирование

сифачий сопровождается увеличением условно-патогенной флоры и уменьшением типичных эшерихий. Установлена неадекватная реакция со стороны локальной иммунной системы у животных второй группы. Если в норме при повышении титра кишечных палочек усиливается продукция IgA, что отмечено в 1 группе животных, то у зараженных на фоне фенолосодержащих соединений - с увеличением количества ассоциаций условно-патогенных штаммов, концентрация иммунного белка класса А снижается или остается в пределах исходной величины. Уменьшение продукции иммуноглобулинов класса А ведет к понижению локального иммунитета желудочно-кишечного тракта, т.к. IgA осуществляет защитную функцию либо путем прямого действия на бактерии, что приводит к их иммобилизации и препятствует внедрению микроорганизмов в слизистую оболочку, либо посредством контакта с продуктами бактериального распада, дезактивируя их и способствуя в дальнейшем их деструкции протеолитическими ферментами. При воздействии фенолосодержащими соединениями создаются предпосылки для интенсивности и экстенсивности инвазии за счет заселения желудочно-кишечного тракта симбионтами паразита. Дефицит IgA способствует проницаемости слизистой оболочки кишечника, тем самым вызывая атопические осложнения, несмотря на высокую концентрацию IgE ($145,5 \pm 21,4$ МЕ/мл) и эозинофилию ($7,6 \pm 0,9\%$), которые в сочетании проявляют свойства противопаразитарной защиты. выявлены инвазии с высокой и средней степенью интенсивности. Учитывая полученные данные можно сделать вывод, что для развития бурного паразитарного процесса необходимы симбионты паразита, где эволюционно сложившиеся стойкие взаимосвязанные и взаимозависящие отношения способствуют более тяжелому клиническому течению паразитоцитозов.

Своевременная санация желудочно-кишечного тракта пробиотическими препаратами восстанавливает и сохраняет физиологический баланс в микробном пейзаже кишечника, препятствует формированию паразитоценозов, лишая его сочленов оптимальных условий. А иммунокорректирующая терапия способствует разблокировке всех популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов и фагоцитов. В результате сочетанной работы всех звеньев иммунной системы восстанавливается локальный иммунитет, что способствует противопаразитарной защите. Доказательством тому является экспериментальное заражение животных с предварительно иммунобиологической коррекцией, в результате чего выявлена инвазия с низкой и средней степенью интенсивности, с наименьшим количеством паразита на одну особь, без глубоких изменений в аутохтонной микрофлоре, без напряжения в иммунной системе.

Список литературы

1. Влияние экотоксинантов на неспецифические факторы защиты / Безопасность человека: проблемы и пути решения в современных условиях / З.А. Янгуразова, А.А. Сайфутдинова, Р.Б. Хазипов, Л.Р. Габитова – Уфа, - 2009 - С. 182-183.

2. Воздействие экотоксикатов на иммунитет / Окружающая среда и безопасность человека в современном мире. Материалы республиканской научно-практической конференции / М.А. Галиев, З.А. Янгуразова, Г.С. Рашитова, З.А. Ахметченко, К.Ш. Ямалетдинова - Уфа, - 2006, - С. 73-76.

3. Микроэкологические и иммунные нарушения при нематозах в зонах экологической нагрузки / В.А. Юркин, Э.Х. Даугалиева, З.А. Янгуразова, В.И. Покровский, Р.К. Рамазанов - Уфа, - 1999.

4. Нарушение микробиоценоза кишечника на фоне воздействия экотоксикантов / Окружающая среда и безопасность человека в современном мире. Материалы республиканской научно-практической конференции / М.А. Галиев, З.А. Янгуразова, Г.С. Рашитова, З.А. Ахметченко, К.Ш. Ямалетдинова, В.В. Моисеев - Уфа, - 2006, - С. 70-73.

5. Писарев В.М., Хасанова Г.М. Биологические маркеры иммунокомпрометации при воздействии экотоксикантов / Актуальные вопросы экологии человека: Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х т. - Уфа, - 2015, - С. 110-116.

6. Янгуразова З.А., Рашитова Г.С., Хасанова Г.М. Влияние загрязнения окружающей среды фенолсодержащими соединениями на микробиоценоз кишечника / Актуальные вопросы экологии человека: Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х т. - Уфа, - 2015, - С. 274-277.

7. Янгуразова З.А. Гайнуллина Э.Н. Микроэкологические и иммунные нарушения в зонах высокой экологической нагрузки / Безопасность жизнедеятельности человека в среде обитания: проблемы, пути решения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием - Уфа, - 2011. - С. 233-237.

© Янгуразова З.А., Рашитова Г.С., 2016

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ МОЛОДЕЖИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Яппаров Р.Г., Габитова Г.Р., Сенькина Е.В.

ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Уфа, Россия

Молодежь - это социально-демографическая группа, выделяемая на основе совокупности возрастных характеристик, особенностей социального положения и обусловленных ими социально-психологических свойств. Возрастные границы молодежи - от 14 до 30 лет включительно.

Именно на молодежный возраст приходятся основные социальные и демографические события в жизненном цикле человека.

Поскольку в кризисных условиях именно молодые люди более всего подвержены крушению идеалов, деформации системы ценностей и мировоззрения, это может привести к потере нравственного и духовного здоровья части представителей молодежной среды.

Особенно актуальной эта проблема становится в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции, которая продолжает свое развитие в мире, и в Российской Федерации в частности.

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации каждый год в среднем на 10% растёт число ВИЧ-инфицированных, то есть почти на 10 тыс. человек. В стране на 31 декабря 2015 года официально было зарегистрировано 1006388 инфицированных ВИЧ. За 2015 год зарегистрировано 93188 новых случаев ВИЧ-инфекции среди российских граждан.

В Республике Башкортостан за весь период наблюдения, начиная с 1987 года, лабораторно выявлено 23 143 ВИЧ-инфицированных, в том числе в 2015 году выявлено 2907 новых случаев ВИЧ-инфекции.

Динамика выявляемости ВИЧ-инфекции в возрасте 21-30 и 31-40 лет с 2010-2015 годы показала снижение доли инфицированных в возрасте 21-30 лет (с 46,1% в 2010 году до 29,0% в 2015 году). Одновременно продолжается рост инфицирования населения в возрасте 31-40 лет (с 36,2% в 2010 году до 48,8% в 2015 году).

Несмотря на то, что в настоящий момент ВИЧ-инфекция чаще выявляется у лиц из старших возрастных групп, проблема противодействия распространению ВИЧ-инфекции в молодежной среде не теряет своей актуальности.

На данном этапе развития общества требуется усиление внимания к социальным проблемам молодежи, совершенствованию средств, форм, методов работы с молодым поколением по профилактике социально значимых заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции.

Цель. Выявление наиболее эффективных и перспективных подходов к профилактике ВИЧ-инфекции в молодежной среде.

Методы. Анализ преимуществ и недостатков различных методов обучения молодежи на основе данных анонимного опроса участников профилактических мероприятий, проводимых в Республике Башкортостан в 2014-2015 гг.

Результаты. Подростков и молодежь рассматривают как группу риска по ВИЧ в связи с тем, что при вступлении в самостоятельную жизнь они проходят фазу экспериментов в области сексуального поведения, часто с использованием психотропных веществ. Так как их представления об этом поведении обычно формируются под воздействием случайных влияний и факторов, молодые люди подвергаются высокому риску заражения ВИЧ.

В соответствии с методическими рекомендациями Роспотребнадзора 2014 года «Профилактика заражения ВИЧ» основным легкодоступным способом обучения молодежи навыкам предупреждения заражения ВИЧ является проведение лекций, семинаров, круглых столов среди учащихся в школах, ССУЗах и ВУЗах, в том числе с использованием демонстрации интерактивных материалов, видеофильмов, распространением брошюр и буклетов.

Однако анализ преимуществ и недостатков различных методов обучения молодежи на основе данных анонимного опроса участников профилактических мероприятий, проводимых в Республике Башкортостан в 2014-2015 гг., показал, что традиционно проводимые мероприятия по профилактике ВИЧ-инфекции (лекции, семинары, круглые столы), даже в сочетании с демонстрацией интерактивных материалов, имеют небольшую результативность. Всего 10,0% опрошенных считают такие мероприятия значимыми.

Тем не менее, такие мероприятия имеют свои преимущества в плане относительной простоты организации, возможности широкого охвата аудитории и предоставления большого объема материала.

По результатам опроса участников наибольшее число лиц получают информацию о ВИЧ-инфекции из средств массовой информации и от друзей (60,0% опрошенных). Однако нужно учитывать, что не всегда она может быть достоверной, и зачастую в разных источниках встречаются противоречивые взгляды на эту проблему.

Учитывая вышесказанное, следует подчеркнуть, что при реализации профилактической кампании важно учесть все факторы, влияющие негативно на результат, и искать подходы, их устраняющие.

Как было отмечено в методических рекомендациях Роспотребнадзора, для успешного противодействия распространению ВИЧ-инфекции важно не только проинформировать молодых людей об угрозе распространения ВИЧ, последствиях этого распространения для отдельных личностей и общества в целом, но создать у молодежи установки на формирование навыков здорового образа жизни и ответственного поведения.

В связи с этим при реализации широкомасштабного, долгосрочного проекта «Вышепояса», реализуемого в 2014-2015 гг. в республике преследовались две важные цели: активное вовлечение молодых людей в мероприятия и организация возможности участия в проекте онлайн.

Основная идея мероприятий – уберечь молодых людей от заражения ВИЧ-инфекцией путем пропаганды здоровых отношений, воспитания нравственности и изменения рискованного поведения.

Для этих целей были использованы наиболее доходчивые способы распространения знаний о проблеме ВИЧ/СПИДа. Это кино, образная, легко воспринимаемая социальная реклама, живое общение, флэшмобы.

В рамках проекта был проведен республиканский тур профилактических акций для молодежи «Удар по СПИДу Вышепояса», информационный флэшмоб «ОстановиСПИД» в 7 крупных городах республики, а также запущена серия социальной рекламы на общественном транспорте города Уфа по профилактике ВИЧ-инфекции, представленная в виде популярных в молодежной среде комиксов.

Также с целью привлечения большего количества участников, обсуждения вопросов профилактики ВИЧ-инфекции, анонсирования проводимых мероприятий в сети Интернет открыт сайт и созданы группы в социальных сетях «ВКонтакте» и Facebook.

Участниками проекта стали молодые люди в возрасте 16-20 лет. Особенностью мероприятий стал необычный формат их проведения.

В ходе акций вначале зрителям был продемонстрирован художественный фильм «Порыв», созданный по заказу ГБУЗ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (далее - ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ). В съемках короткометражки были задействованы непрофессиональные актеры. После просмотра фильма участники акции активно общались с организаторами, съемочной группой, актерами и музыкантами в форме «вопрос-ответ». Многие слушатели наряду с ответами специалистов высказывали свое мнение по вопросам предупреждения заражения ВИЧ-инфекцией.

Специалисты ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ рассказали об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в республике и раздали памятки для молодежи по профилактике ВИЧ-инфекции, изготовленные за

счет межбюджетных трансфертов. В форме интерактивной беседы проводился мастер-класс «Отношения и личная свобода», активно работал фотостенд. В завершении вечера состоялся концерт популярной уфимской рок-группы «The Donuts». Акции вызвали живой интерес к проблеме ВИЧ/СПИДа и бурю положительных эмоций у юных участников.

При организации информационных флэшмобов была использована инновационная технология «флешбот», которая позволила за короткое время привлечь к участию сотни жителей в различных городах республики. Участники флешмоба с помощью специального реквизита рисовали на большом экране фигуры и составляли надписи, причем никакая специальная подготовка для этого не потребовалась. По программе было показано порядка 18 фигур, символизирующих процесс развития эпидемии ВИЧ-инфекции, пути заражения и другие. По итогам флешмоба создан единый ролик по профилактике СПИДа. Этот материал помещен в интернет, в том числе на канал www.youtube.ru, а также на сайте www.вышепояса.com и в группе «ВКонтакте».

Проведение такого рода информационных кампаний имеет ряд преимуществ. Во-первых, возможность широкого охвата целевой аудитории. Во-вторых, представление серьезной информации средствами современной молодежной культуры (музыка, социальные сети, флэшмобы) и возможность молодым людям самим принять участие в мероприятии имеет большую эффективность, о чем свидетельствует активное вовлечение и положительные отзывы участников мероприятий.

Положительный опыт прошедших мероприятий был использован и в 2015 году.

Подобные информационные акции для молодежи республики проведены в преддверии Всемирного дня борьбы со СПИДом в 7 городах республики с показом художественного фильма «Красная метка» снятого по заказу ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ, социальных роликов по профилактике ВИЧ-инфекции, встречей с режиссером и актерами фильма, концертом рок-группы, раздачей информационных материалов, интерактивным мастер-классом «Взаимоотношения М+Ж».

Акции были организованы при активной поддержке глав Администраций муниципальных образований республики, Министерства молодежной политики и спорта Республики Башкортостан, Министерства образования Республики Башкортостан. ОАО «РЖД» оказало помощь в проведении съемок фильма «Красная метка» - короткометражной ленты, пропагандирующей здоровые отношения и профилактику ВИЧ.

Фильм «Красная метка» традиционно символичен и метафоричен. Поезд дальнего следования как дорога длиною в жизнь, где безопасность «неведения» спорна, а бегство может оказаться куда опаснее, осмысленного принятия ситуации. Трансляция фильма организована в преддверии

Всемирного дня борьбы со СПИДом на главном республиканском телеканале.

Также в 2015 году в образовательных учреждениях ГО г. Уфа реализован инновационный проект в сфере профилактических мероприятий для молодежи в виде интеллектуального конкурса-квеста среди учащихся 10-11 классов в интерактивной игровой форме, направленный на повышение информированности подростков в вопросах снижения риска инфицирования ВИЧ.

В рамках квеста было предусмотрено оффлайн и онлайн выполнение различного рода заданий в виде действий участника, ребусов, вопросов по определенному маршруту, включающим в себя следующие этапы: знакомство с условиями квеста, регистрация, непосредственное прохождение онлайн игры, представляющей собой иллюстрированный опросник на тему профилактики ВИЧ/СПИДа. После прохождения квеста участник должен был написать небольшое эссе о том, что он усвоил в процессе игры. По итогам конкурса-квеста определены 100 участников с наилучшими результатами, которые были награждены ценными призами.

Таким образом, каждое мероприятие по профилактике ВИЧ-инфекции, проводимое в молодежной среде, для достижения большего результата должно тематически и организационно вызывать интерес у молодого поколения, и предоставлять возможность каждому участнику активно вовлекаться в процесс проведения мероприятия, а нестандартный подход к проведению позволит в доступной, понятной форме представить информацию для более значимого воспитательного эффекта.

Список литературы

1. Профилактика заражения ВИЧ: Методические рекомендации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, - 2014.

2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г.: Информационная справка. – М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, - 2015.

© Яппаров Р.Г., Габитова Г.Р., Сенькина Е.В., 2016

MECHANISMS OF TRANSPORT OF CYCLOSPORIN A ACROSS LIVER CELLS- A REASON FOR CHOLESTASIS?

Gert Fricker

Institute of Pharmacy and Molecular Biotechnology, Heidelberg, Germany

ABSTRACT

Hepatic transport of the immunosuppressant Cyclosporine A (CyA) was studied in liposomal phospholipids' membranes, in freshly isolated rat hepatocytes and in bile canalicular plasma membrane vesicles isolated from rat liver. The Na⁺-dependent, saturable uptake of the bile acid ³H-taurocholate into isolated rat liver cells was competitively inhibited by CyA. However, the uptake of CyA into the cells appeared to occur by passive diffusion as it was not saturable, not temperature dependent or Na⁺-dependent nor could it be inhibited by bile salts or other CyA-derivatives.

When steady state depolarization fluorescence studies were performed CyA caused a concentration dependent decrease of anisotropy, indicating a membrane fluidizing effect. CyA dramatically increased the permeability of Na⁺ and Ca²⁺ across phospholipids' membranes in a dose and time dependent manner, suggesting a ionophoretic activity that might have a direct impact on cellular ion homeostasis and regulation of bile acid uptake.

Photo affinity labeling with a [³H]-labeled photo labile CyA-derivative resulted in the predominant incorporation of radioactivity into a membrane polypeptide with an apparent molecular weight of 160000 and a minor labeling of polypeptides with a molecular weight of 85000-90000. The photo affinity labeling as well as CyA transport by canalicular membrane vesicles were inhibited by CyA and the p-glycoprotein substrates daunomycin and PSC-833, but not by taurocholate, indicating that CyA is excreted by p-glycoprotein. CyA uptake by bile canalicular membrane vesicles was ATP-dependent and could not be inhibited by taurocholate. CyA caused a decrease in the maximum amount of bile salt accumulated by the vesicles with time. However, initial rates of [³H]-taurocholate uptake within the first 2.5 minutes of determination remained unchanged at increasing CyA concentrations.

In summary, the data indicate that CyA does not directly interact with the hepatic bile acid transport systems. Its cholestatic action may rather be the result of alterations in membrane fluidity, intracellular effects and an interaction with p-glycoprotein.

INTRODUCTION

The immunosuppressive Cyclosporine A (Sandimmun[®]) was pioneering in the long-term treatment of autoimmune diseases and the prevention of allograft rejection after organ transplantation [1-3]. Its medication requires cautious monitoring due to various side effects. In addition to nephrotoxicity, increased bilirubin plasma levels and elevated serum bile salt levels have been reported from animals and patients receiving the drug [4-10], indicating cholestatic effects of CyA or its metabolites. In recent studies inhibition of bile salt biosynthesis was suggested as an explanation for the cholestatic effects seen at CyA treatment [11]. However, increased plasma levels of transaminases have not been reported [5, 6, 12, 13], indicating a transport defect rather than a general cellular impairment. An interference of CyA with the transport of bile acids is discussed controversially. With isolated rat hepatocytes nonspecific binding of CyA to protein components of a postulated cholate transport system without uptake by this system was observed [14], whereas competitive and noncompetitive inhibition of taurocholate uptake by CyA has been seen in membrane vesicles experiments [15, 16].

MATERIALS AND METHODS

Chemicals.

All cyclosporine were from Sandoz Pharma AG, Basle, Switzerland. All other substances were obtained at the highest purity from commercial sources.

Isolation of hepatocytes.

Isolated hepatocytes from livers of male Wistar rats were prepared by a modified collagenase perfusion technique [17]. All experiments with freshly isolated cells were performed within 2 hours after hepatocyte isolation.

Transport experiments with isolated hepatocytes.

Uptake of radiolabel led CyA and taurocholate into freshly isolated hepatocytes was measured at 37°C by a rapid centrifugation technique [18, 19]. The kinetic parameters were analyzed by the non-linear least-square regression analysis program Enzfitter 1.05 (Elsevier-Biosoft, Cambridge, UK). The resulting kinetic data are reported as means \pm SE. Statistic differences were determined by use of the appropriate paired or unpaired t-test.

Isolation of bile canalicular plasma membrane vesicles and characterization of membrane enrichment.

Canalicular liver plasma membrane subfractions' were isolated in high yield by a combination of rate zonal and discontinuous sucrose density gradient centrifugation as described in detail [20, 21].

Transport measurements with bile canalicular plasma membrane vesicles.

Transport determinations in the presence and absence of ATP were determined by the rapid filtration assay following generally the recently described experimental protocols [22].

Photo affinity labeling of bile canalicular membranes.

Membrane vesicles were resuspended in 50 mM sodium phosphate buffer, pH 7,4. Aliquots of 250 μ l (~0,3-0,5 mg protein) were incubated with the photo labile CyA derivative (1 μ M) for 3 min in the dark at 25°C. Photolysis was carried out at 300 or 350 nm for 5 min in a rotating cylindrical cuvette made of quartz glass in a Rayonet RPM 100 photo reactor (New England Ultraviolet, Hamden, CT). The unbound radioactive derivatives were removed by centrifugation of the membrane suspension at 50,000 x g for 30 min. The membrane proteins were separated by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and the radioactivity incorporated into the various protein bands was determined as previously described [20].

Liposome preparation.

Liposome's for binding and fluorescence experiments were prepared by the extrusion technique, as described previously [23]. DOPC (Dioleoyl-phosphatidylcholine) was used as phospholipids'.

Partition coefficient measurements.

Appropriate amounts of CyA were dried from stock solutions in chloroform into Eppendorf tubes. One milliliter of liposome suspension (total lipid = 10 mg) was added to the vial and shaken for 2 hours. Concentrations of CyA in the liposomal solution were between 12 and 320 μ M. Centrifugation tubes were equilibrated over night with a corresponding aqueous concentration to avoid excessive adsorption of CyA to the tube. The suspension was centrifuged in a Beckman Ultracentrifuge TL-100 at 198000 rev for 6 hours at 25°C. The lipid content was measured by a phospholipase-D/cholinoxidase/PAP-test (WAKO Chemicals GmbH, Neuss, Germany). CyA concentration in supernatant and pellet was measured by a radioimmunoassay (detection limit: 15 ng/ml).

Fluorescence measurements.

Steady state fluorescence measurement were performed with a Perkin-Elmer LS50B instrument (Perkin Elmer Inc. Basle, Switzerland) equipped with polarization and Biokin accessories. Excitation was done at 336 nm (3 nm slit width), emission was determined over a 10-second integration at 430 nm (3 nm slit width). DPH was added to the liposomal suspension to give a molar lipid:DPH ratio of 200 in a buffer system of 50 mM NaCl, 50 mM KCl, 20 mM Tris, pH 7,4. The LS-50B software allowed the calculation of anisotropy with G-factor correction.

Ion flux measurements.

Liposome's were suspended in 60 μ l buffer containing either 150 mM NaCl, 30 mM Imidazole, 5 mM MgSO₄, 1 mM EDTA, pH 7,2 and 2 μ Ci ²²NaCl. The suspensions were pre-equilibrated with CyA. For that reason, 1 to 4 μ l of the test compound stock solution (10 mM in ethanol:H₂O) was added to 60 μ l liposome's in different test vials. As control experiment, the same amount of

ethanol:H₂O without test compound was added to 60 µl of the liposome suspension. The flux experiments were performed at 20-23°C.

An ion exchange resin (Bio-Rex 70) was equilibrated for at least one day with 1 mM Tris, pH 7,4. For at least two days the resin was re-equilibrated with 0.15 M Tris, pH 7,4. After filling the microcolumns with the resin, the columns were washed with 2 ml of the appropriate iso-osmolar sucrose solution, containing 342 mM sucrose, 20 mM Tris, pH 7,2 for Na⁺-flux measurement. The prepared microcolumns could be stored at 4°C for several days.

The liposome's were added to the radioactive test compound, thoroughly mixed and kept at room temperature or at 37°C. At different time points (0 hours to 150 hours) 6 µl of the liposome suspension was added to 60 µl of cold (0-2°C) iso-osmolar sucrose and mixed well. From that mixture, 28 µl aliquots were layered on the cooled microcolumns. The liposome's from the sample were directly eluted with 1 ml cold (0-4°C) iso-osmolar sucrose into a scintillation counting vial. 4 ml of scintillation fluid were added and the radioactivity was measured for 60 min or until the relative standard deviation was less than 0,4%. As control experiment, 5 ml of the liposome-sucrose mixture was mixed with 1 ml of sucrose and the radioactivity was determined.

RESULTS

Cellular uptake studies.

The saturable uptake of taurocholate into isolated hepatocytes was decreased in the presence of increasing concentrations of CyA. The type of inhibition was apparently competitive (Figure 1).

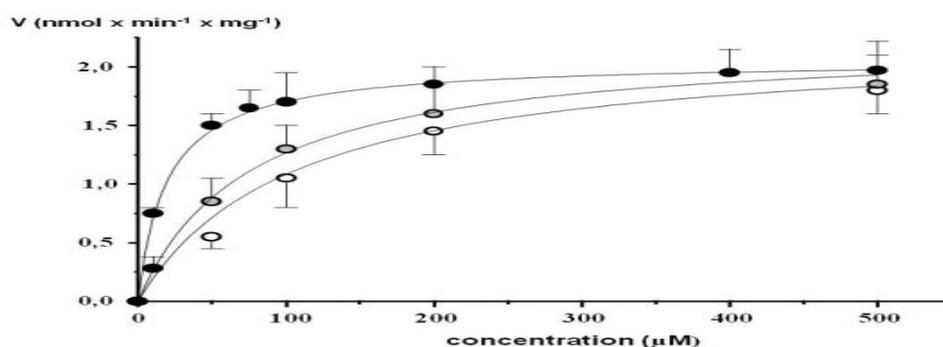


Figure 1

Initial rates of uptake of [³H]-taurocholate into freshly isolated rat hepatocytes in the absence (●) and in the presence of 0,5 µM CyA (○) or 5,0 µM CyA (o). (n=6; means ±S.E.)

After a rapid concentration dependent absorption within the first 2 to 3 sec the uptake was linear over the whole time interval of investigation (up to 5 min). When the initial rates of uptake, derived from linear regression of the values for cell associated radioactivity between 15 sec and 60 sec, were plotted as

a function of increasing concentrations, no marked deviation from linearity could be observed, indicating that the uptake occurs by passive diffusion (Fig. 2).

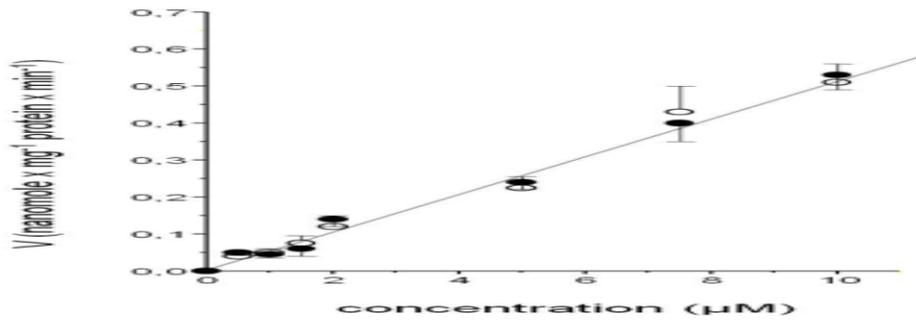


Figure 2

Initial rates of uptake of [³H]-CyA into freshly isolated rat hepatocytes in the absence (o) or in the presence of 100 µM taurocholate (●). (n=6; means ± S.E.)

The diffusion coefficient of CyA was $0,50 \pm 0,02 \times 10^{-4} \text{ L} \times \text{min}^{-1} \times \text{mg}^{-1}$ protein. The uptake was neither Na^+ -dependent as was taurocholate uptake, nor temperature dependent. The transport of CyA could not be inhibited by taurocholate at concentrations up to 100 µM (Fig. 2).

Cyclosporin induced changes in physicochemical membrane properties.

The lipophilicity of CyA was determined by measuring the partition coefficient between liposomal membranes and buffer. The partition coefficient for CyA was 4034 ± 521 (mean ± SD, n=20). In addition, liposomal membrane anisotropy was determined. In steady state depolarization fluorescence studies liposomes were incubated with increasing amounts of CyA in the concentration range between 0,5-10 µM. CyA caused a pronounced concentration dependent decrease of anisotropy (Figure 3), indicating a membrane fluidising effect (decrease of 46% measured at 25°C at a lipid drug ratio of 13,1).

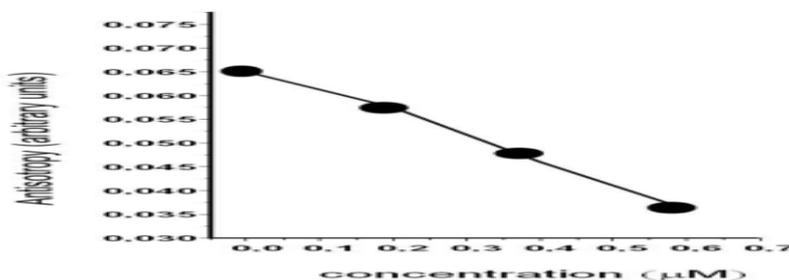


Figure 3

Steady state fluorescence anisotropy of DOPC liposomes incubated with different amounts of cyclosporins. Liposomes (2 mg phospholipid / 3 ml buffer 50 mM NaCl, 50 mM KCl, 20 mM Tris; pH 7,4) were preincubated with DPH (molar ratio phospholipid : DPH = 200 : 1) for about 1 hr. CyA was added from a

100 mM stock solution in ethanol. Measurements (excitation 336 nm, emission 430 nm, 10 sec integration, 3 nm slit width) were taken at 25°C. Ethanol solution without cyclosporins did not show any significant changes in anisotropy.

Furthermore, Na⁺ and Ca²⁺-fluxes across liposomal membrane were determined. The permeability of liposomal membranes for Na⁺- and Ca²⁺- ions was dramatically increased in a dose and time dependent manner in the presence of CyA (Figure 4), suggesting an ionophoric activity of the latter.

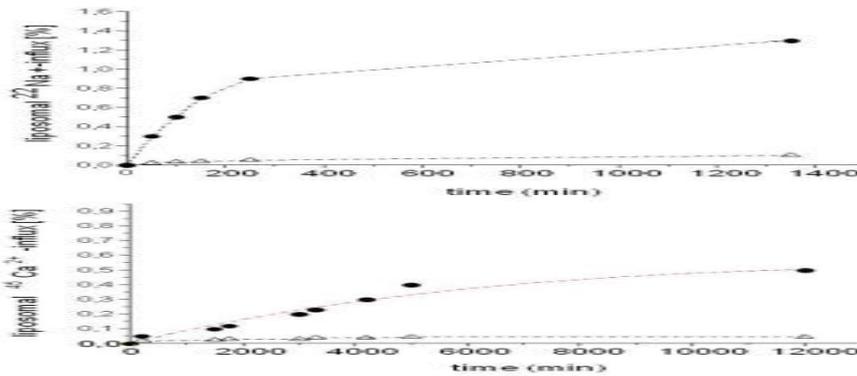


Figure 4

Upper graph: Time dependent Na⁺-flux measurements with liposomes loaded with 480 μM CyA (●); o = blank

Lower graph: Time dependent Ca²⁺-flux measurements with liposomes loaded with 500 μM CyA (●); o = blank

Photoaffinity labeling studies with bile canalicular membrane vesicles.

Photoaffinity labeling of bile canalicular membrane vesicles with a photolabile ³H-labelled CyA-derivative resulted in the incorporation of radioactivity into a polypeptide with apparent molecular weight of approx. 160000 and in a minor labeling of polypeptides in the molecular weight range of 85000-90000 (Figure 5).

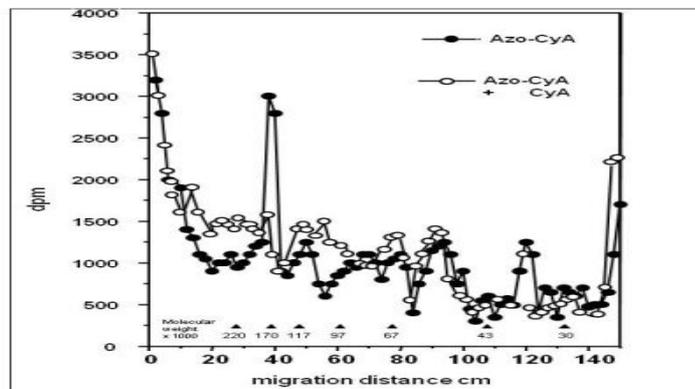


Figure 5

Photoaffinity labeling of bile canalicular membrane vesicles from rat liver with a photolabile [³H]-CyA-derivative in the absence and in the presence of 10 μM CyA (Δ). The photolabile compound is predominantly incorporated into a polypeptide with apparent molecular weights of 160000. This labeling is suppressed in presence of unlabeled CyA. Simmlar result were obtained in the presence of p-glycoprotein substrates such as daunomycinor PSC-833, a potent inhibitor of p-glycoprotein. No change was observed in the presence of taurocholate.

The extent of labeling of the polypeptide with the apparent molecular weight of 160000 was reduced, when the experiment was performed in the presence of unlabeled CyA or in the presence of PSC-833, a potent inhibitor of p-glycoprotein. Taurocholate (100 μM) had no effect on the extent of the labeling.

Kinetic studies were performed in order to support the photoaffinity labeling experiments and to clarify, whether CyA only binds to membrane proteins or whether it is a transported substrate. When transport of CyA was studied, the bile canalicular membrane vesicles showed an ATP-dependent transport (Figure 6), which could be inhibited by daunomycin, a p-glycoprotein substrate. Taurocholate had only minor effects upon CyA transport rates in the vesicles.

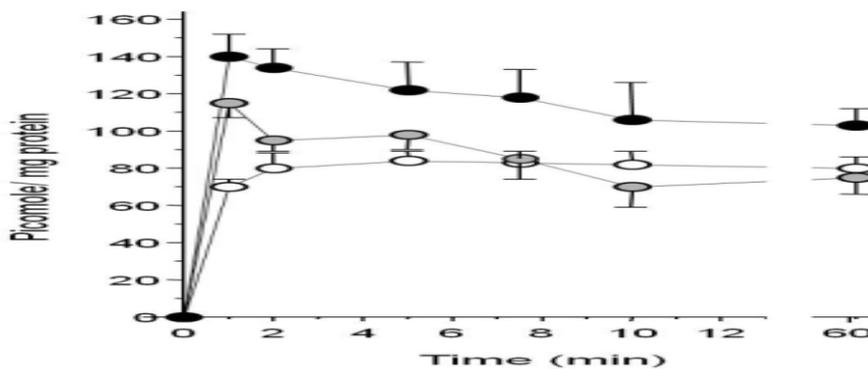


Figure 6

Uptake of [³H]-CyA into bile canalicular membrane vesicles from rat liver. The concentration of [³H]-CyA in the incubation medium is 6,1 μM. Uptake in the absence (o) or in the presence (●) of 1 mM ATP or in the presence of 1 mM ATP and 100 μM daunomycin (○).

DISCUSSION

Cyclosporin A, is a powerful immunosuppressant drug [1], which selectively inhibits the interleukin-2 (IL-2) driven proliferation of activated T-lymphocytes. The pharmacokinetics of CyA exhibit a high inter- and intraindividual variability, which is dependent upon various factors such as food interactions, influence of bile, physicochemical parameters, e.g. the high

lipophilicity or differences in drug metabolism caused by the patient's metabolic situation [24]. The immunosuppressive therapy may be associated with adverse effects including renal dysfunction, vascular damage and hepatic side effects [5, 25]. CyA induced increases of serum bile acid levels in animal and man [10, 12, 26] are indicative for a certain cholestatic potential. Since the data on hepatic transport of CyA are controversial [14-16], we investigated the transport of that important drug in more detail in several *in vitro*-models.

CyA has a unique lipophilicity making effects upon cellular membranes most likely as for example the anisotropy decrease. CyA dramatically increases the membrane permeability of Na^+ and Ca^{2+} . Both effects, the changes in membrane fluidity as well as in ion homeostasis may contribute to the decrease of hepatic bile acid uptake during CyA treatment by disturbing the transmembrane potential and cellular ion gradients. Similar effects have also been observed in other cellular systems [27, 28]: In human lymphocytes CyA caused an enhanced K^+ -efflux and reduced the membrane potential. Therefore it is likely, that such alterations in membrane integrity also contribute to CyA-induced disturbances of liver function.

The increase of serum bile acid levels in patients observed during CyA-treatment indicates a disturbance of hepatic bile acid transport. In our study, CyA had a pronounced effect on taurocholate uptake with an apparently competitive type of inhibition. For the present, this confirms previous findings with rat hepatocyte basolateral plasma membranes and hepatocyte primary cultures, where also a competitive inhibition was observed [15, 29]. However, CyA itself showed no sign of active uptake by isolated rat hepatocytes. Therefore, we conclude, that the inhibition of bile acid transport is the result of an unspecific binding, the observed disturbance in ion homeostasis and a simple rapid partitioning into the lipid phase. The present finding is supported by findings in isolated intact kidney tubules, when a passive uptake of cyclosporins from the basolateral side and an active secretion at the luminal side was observed [30].

Previous studies indicated that CyA is a potent inhibitor of ATP-dependent transport processes at the canalicular membrane including p-glycoprotein mediated transport [31-34]. Here, we demonstrate that CyA itself can be transported across bile canalicular membranes by an active, ATP-dependent mechanism. The photoaffinity labeling experiment and the kinetic experiment give clear evidence that it is a substrate for p-glycoprotein. The labeling was decreased in the presence of unlabeled CyA and of the p-glycoprotein substrate PSC-833, which is a non-immunosuppressive cyclosporin derivative with a very high affinity to p-glycoprotein [35-37]. Our findings are in accordance with kinetic and photoaffinity labeling experiments in kidney tubular cells [30, 38, 39], kinetic studies with the intestinal cell line Caco-2 [40] and at the brain capillary endothelium [41], all cell types expressing p-glycoprotein and exhibiting active CyA transport at their luminal side. The fact, that the initial rates

of bile acid transport by the canalicular membrane vesicles remain unchanged over the first 2,5 minutes, suggests that CyA-transport results rather in a faster use of the cellular ATP pool than in a direct competition of the drug at the bile acid carrier.

In summary, the present studies indicate CyA enters hepatocytes by passive diffusion and is secreted by p-glycoprotein. Inhibition of bile salt transport does not occur due to a specific interaction. For an estimation of the clinical relevance of these findings the pharmacokinetic properties of CyA should be verified in primate or human studies with emphasis on the p-glycoprotein interaction of the drug.

REFERENCES

1. Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U., Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent // *Agents and Actions* - 1976, - 6: - P. 468-475.
2. Cohen D.J., Loertscher R., Rubin M., Tilney N.L., Carpenter C.B., Strom T.B. Cyclosporin: A new immunosuppressive agent for organ transplantation // *Ann. Intern. Med.* - 1984, - 101: - P. 667-682.
3. Rogers A.J., Kahan B.D. Mechanism of action and clinical applications of cyclosporins in organ transplantation // *Clin. Allergy Immunol.* - 1984, - 4: - P. 217-258.
4. Kahan B.D. Cyclosporine // *New Engl. J. Med.* - 1989, - 321: - P. 1725-1738.
5. Mason J. The pathophysiology of sandimmune (cyclosporine) in man and animals // *Pediat. Nephrol.* - 1990, - 4: - P. 554-574.
6. Schade R.R., Guglielmi A., Van Thiel D.H., Thomson M.E., Warty V., Griffith B., Sanghvi A., Bahnson H., Hardesty R. Cholestasis in heart transplant recipients treated with cyclosporine // *Transplant. Proc.* - 1983, - 25: - P. 2757-2760.
7. Rodger R.S.C., Turney J.H., Haines I., Michael J., Adu D., McMaster P. Cyclosporine and liver function in renal allograft recipients // *Transplant Proc.* - 1983, - 15 (Suppl. 1/2): - P. 2754-2756.
8. Atkinson K., Biggs J., Dodds A., Concannon A. Cyclosporine-associated hepatotoxicity after allogenic marrow transplantation in man. Differentiation from other causes of post transplant liver disease // *Transplant. Proc.* - 1983, - 25: - P. 2761-2767.
9. Roman I.D., Monte M.J., Gonzalez-Buitrago J.M., Esteller A., Jiménez R. Inhibition of hepatocytary vesicular transport by cyclosporin A in the rat: Relationship with cholestasis and hyperbilirubinemia // *Hepatology* - 1990, - 12: - P. 83-91.

10. Stone B., Warty V., Dindzans V., Van Thiel D. The mechanism of cyclosporin-induced cholestasis in the rat // *Transplant. Proc.* - 1988, - 20: Suppl.3, - P. 841-844.
11. Dahlback-Sjoberg H., Bjorkhem J., Princen H.M. Selective inhibition of mitochondrial 27-hydroxylation of bile acid intermediates and 25-hydroxylation of vitamin D3 by cyclosporin A // *Biochem J.* - 1993, - 293: - P. 203-206.
12. Ellis C.N., Gorsulowsky D.C., Hamilton T.A., Billings J.K., Brown M.D., Headington J.T., Cooper K.D., Baadsgaard O., Duell E.A., Annesley T.M., Turcotte J.G., Voorhees J.J. Cyclosporine improves psoriasis in a double blind study // *J. Am. Med. Assoc.* - 1986, - 256: - P. 3110-3116.
13. Farthing M.J.G., Clark M.L., Pendry A., Sloane J., Alexander P. Nature of the toxicity of cyclosporin A in the rat // *Biochem. Pharmacol.* - 1981, - 30: - P. 3311-3316.
14. Ziegler K., Frimmer M. Cyclosporin A and a diaziridine derivative inhibit the hepatocellular uptake of cholate, phalloidin and rifampicin // *Biochim. Biophys. Acta* - 1986, - 855: - P. 136-142.
15. Moseley R.H., Johnson T.R., Morrissette J.M. Inhibition of bile acid transport by cyclosporine A in rat liver plasma membrane vesicles // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1990, - 253: - P. 974-980.
16. Zimmerli B., Valantinas J., Meier P.J. Multispecificity of Na⁺-dependent taurocholate uptake in basolateral (sinusoidal) rat liver plasma membrane vesicles // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1987, - 250: - P. 301-308.
17. Berry M.N., Friend D.S. High-yield preparation of isolated liver parenchymal cells. A biochemical and fine structural study // *J. Cell Biol.* - 1969, - 43: - P. 506-520.
18. Anwer M.S., Kroker R., Hegner D. Cholic acid uptake into isolated rat hepatocytes // *Hoppe-Seyler's Zeitschr Physiol Chem* - 1976, - 357: - P. 1477-1486.
19. Schramm U., Fricker G., Buscher H.-P., Gerok W., Kurz G. Fluorescent derivatives of bile salts. III. Uptake of 7b-NBD-NCT into isolated hepatocytes by the transport systems for taurocholate // *J. Lipid Res.* - 1993, - 34: - P. 741-757.
20. Meier P.J., Sztul E.Z., Reuben A., Boyer J.L. Structural and functional polarity of canalicular and basolateral plasma membrane vesicles isolated in high yield from rat liver // *J. Cell Biol.* - 1984, - 98: - P. 991-1000.
21. Ruetz S., Fricker G., Hugentobler G., Winterhalter K., Kurz G., Meier P.J. Isolation and characterization of the putative canalicular bile salt transport system of rat liver // *J. Biol. Chem.* - 1987, - 262: - P. 11324-11330.
22. Hugentobler G., Fricker G., Boyer J.L., Meier P.J. Anion transport in basolateral (sinusoidal) liver plasma-membrane vesicles of the little skate (*Raja erinacea*) // *Biochem. J.* - 1987, - 247: - P. 589-595.

23. MacDonald R.C., MacDonald R.I., Menco B.P.M., Takeshita K., Subbarao N.K., Hu L.R. Small-volume extrusion apparatus for preparation of large unilamellar vesicles // *Biochim. Biophys. Acta* - 1991, - 1061: - P. 297-303.
24. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics // *Clin. Pharmacokin.* - 1993, - 24: - P. 472-495.
25. Mason J. The pathophysiology of Sandimmune (cyclosporine) in man and animals // *Pediatr. Nephrol.* - 1990, - 4, - P. 686-704.
26. Azer S.A., Stacey N.H. Effect of cyclosporin A in vivo on cholytaurine uptake by rat hepatocytes // *Biochem. Pharmacol.* - 1991, - 42: - P. 2053-2057.
27. Matyus L., Balazs M., Aszalos A., Mulhern S., Damjanovich S. Cyclosporin A depolarizes cytoplasmic membrane potential and interacts with Ca^{2+} -ionophores // *Biochim. Biophys. Acta* - 1986, - 886: - P. 353-360.
28. Damjanovich S., Aszalos A., Mulhern S., Szöllösi J., Balazs M., Tron L., Fulwyler M.J. Cyclosporin A depolarizes human lymphocytes: earliest observed effect on cell metabolism // *Eur. J. Immunol.* - 1987, - 17: - P. 763-768.
29. Kukongviriyapan V., Stacey N.H. Inhibition of cholytaurine transport by cyclosporin A in cultured rat hepatocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1988, - 247: - P. 685-689.
30. Schramm U., Fricker G., Wenger R., Miller D.S. P-glycoprotein-mediated secretion of a fluorescent cyclosporin analogue by teleost renal proximal tubules // *Am. J. Physiol.* - 1995, - 268: - P. 46-52.
31. Böhme M., Buchler M., Muller M., Keppler D. Differential inhibition by cyclosporins of primary-active ATP-dependent transporters in the hepatocyte canalicular membrane // *FEBS-Lett.* - 1993, - 333: - P. 193-196.
32. Kadmon M., Klunemann C., Bohme M., Ishikawa T., Gorgas K., Otto G., Herfarth C., Keppler D. Inhibition by cyclosporin A of adenosine triphosphate-dependent transport from the hepatocyte into bile // *Gastroenterology* - 1993, - 104: - P. 1507-1514.
33. Thalhammer T., Stapf V., Gajdzik L., Graf J. Bile canalicular cationic dye secretion as a model for P-glycoprotein mediated transport // *Eur. J. Pharmacol.* - 1994, - 270: - P. 213-220.
34. Stapf V., Thalhammer T., Huber R., Felberbauer F., Gajdzik L., Graf J. Inhibition of rhodamine 123 secretion by cyclosporin A as a model of P-glycoprotein mediated transport in liver // *Anticancer Res.* - 1994, - 14: - P. 581-558.
35. Boesch D., Muller K., Pourtier Manzanedo A., Loor F. Restoration of daunomycin retention in multidrug-resistant P388 cells by submicromolar concentrations of SDZ PSC 833, a nonimmunosuppressive cyclosporin derivative // *Exp. Cell Res.* - 1991, - 196: - P. 26-32.
36. Twentyman P.R. Cyclosporins as drug resistance modifiers // *Biochem. Pharmacol.* - 1992, - 43: - P. 109-117.

37. Keller R.P., Altermatt H.J., Nooter K., Poschmann G., Laissue J.A., Bollinger P., Hiestand P.C. SDZ PSC 833, a non-immunosuppressive cyclosporine: its potency in overcoming P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of murine leukemia // *Int. J. Cancer* - 1992, - 50: - P. 593-597.

38. Miller D., Fricker G., Drewe J. p-Glycoprotein-mediated transport of a fluorescent rapamycin derivative in renal proximal tubules // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* - 1997, - 282, - P. 440-444.

39. Jette L., Beaulieu E., Leclerc J.M., Beliveau R. Cyclosporin A treatment induces overexpression of P-glycoprotein in the kidney and other tissues // *Am-J-Physiol.* - 1996, - 270: - P. 756-765.

40. Fricker G., Drewe J., Huwyler J., Gutmann H., Beglinger C. Relevance of p-glycoprotein for the enteral absorption of cyclosporin A. *In vitro - in vivo* correlation // *Brit. J. Pharmacol.* - 1996, - 118: - P. 1841-1847.

41. Schinkel A.H., Wagenaar E., van Deemter L., Mol C.A., Borst P. Absence of the *mdr1a* P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin // *A. J. Clin. Invest.* - 1995, - 96: - P. 1698-1705.

© Gert Fricker, 2016

УДК 615.012.1: 582.949.2: 581.3

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТАНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ *FICUS* В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ШТАММА МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНОГО ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА

Мариола Трухан¹, Галина Ткаченко¹, Людмила Буюн², Збигнев Осадовский¹, Евгений Сосновский³, Виталий Гончаренко⁴, Андрей Прокопив^{3,4}

¹Институт Биологии и Охраны Окружающей Среды, Поморская Академия в Слупске, г. Слупск, Польша;

²Национальный ботанический сад им. Н. Гришка, Национальная Академия Наук Украины, г. Киев, Украина;

³Ботанический сад Львовского Национального Университета им. Ивана Франка, г. Львов, Украина;

⁴Львовский Национальный Университет им. Ивана Франка, г. Львов, Украина

Аннотация. Цель. Изучение антимикробной активности некоторых видов фикусов в отношении метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Материал и методы. Проведено скрининговое изучение антимикробной активности этанольных экстрактов некоторых видов фикусов диско-диффузионным методом в отношении клинического метициллин-резистентного штамма *S. aureus*.

Результаты. Самые высокие антимикробное действие в отношении MRSA было отмечено для этанольных экстрактов *F. pumila*, *F. sarmentosa* var. *henryi*, *F. erecta* var. *sieboldii*, *F. benjamina* 'Barok', *rubiginosa*, *F. elastica* 'Melany', *F. sagittata*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina* 'Sateri', *F. retusa* 'Amstel Green Gold', *F. hispida* (диаметры зон ингибирования роста больше 15 мм), в то время как менее выраженная антибактериальная активность наблюдалась для спиртовых экстрактов *F. villosa*, *F. benjamina*, *F. carica*, *F. sycomorus*, *F. craterostoma*, *F. drupacea* 'Black Velvet', *F. elastica*, *F. septica*, *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. erecta* var. *sieboldii*, *F. rubiginosa*, *F. palmeri*, *F. platypoda* (зоны ингибирования роста 11-14 мм). Метициллин-резистентный золотистый стафилококк был чувствителен к действию экстрактов *F. pumila*, *F. sarmentosa* var. *henryi*, *F. erecta* var. *sieboldii* и *F. benjamina* 'Barock' (диаметры зон ингибирования 20-25 мм).

Заключение. Таким образом, результаты этого исследования показали, что этанольные экстракты из листьев фикусов обладают антибактериальной активностью в отношении клинического штамма MRSA и могут быть использованы в качестве природных антисептических и противомикробных препаратов в медицине для профилактики резистентных к антибиотикам микробных заболеваний.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACTS OF SOME *FICUS* SPECIES AGAINST CLINICAL ISOLATE OF METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

*Mariola Truchan*¹, *Halyna Tkachenko*¹, *Lyudmyla Buyun*², *Zbigniew Osadowski*¹, *Yevgenii Sosnovskyi*³, *Vitaliy Honcharenko*⁴, *Andriy Prokopiv*^{3,4}

¹Institute of Biology and Environmental Protection, Pomeranian University in Slupsk, Slupsk, Poland,

²M.M. Gryshko National Botanical Garden, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

³Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine;

⁴Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine

Abstract. The present study was conducted to investigate *in vitro* antimicrobial activity of ethanolic extracts of some *Ficus* species against clinical isolate of methicillin-resistant *S. aureus*. Antimicrobial activity of extracts was evaluated by using agar well diffusion method. The zone of growth inhibition of the isolates is a function of antimicrobial activity of the extracts. The results revealed the antimicrobial potential of *Ficus* extracts. The highest antimicrobial activities against MRSA (zone diameters were above 15 mm) were noted for *F. pumila*, *F. sarmentosa* var. *henryi*, *F. erecta* var. *sieboldii*, *F. benjamina* ‘Barok’, *rubiginosa*, *F. elastica* ‘Melany’, *F. sagittata*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. banjamina* ‘Sateri’, *F. retusa* ‘Amstel Green Gold’, *F. hispida*, whereas less pronounced antibacterial activity was observed for the ethanolic extracts of *F. villosa*, *F. benjamina*, *F. carica*, *F. sycomorus*, *F. craterostoma*, *F. drupacea* ‘Black Velvet’, *F. elastica*, *F. septica*, *F. binnendijkii* ‘Amstel Gold’, *F. erecta* var. *sieboldii*, *F. rubiginosa*, *F. palmeri*, *F. platypoda* (zones of growth inhibition were varied between 11 and 14 mm). Methicillin-resistant *S. aureus* were susceptible to extracts of *F. pumila*, *F. sarmentosa* var. *henryi*, *F. erecta* var. *sieboldii*, and *F. benjamina* ‘Barock’ with inhibition zone diameter between 20-25 mm. Thus, the results of this research showed that extracts of *Ficus* spp. leaves possess antibacterial potency against MRSA isolate and can be used as a natural antiseptic and antimicrobial agents in medicine for prevention of drug resistant microbial diseases.

Introduction. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is usually considered a hospital-acquired (HA) organism. MRSA strains are particularly serious and potentially lethal pathogens that possess virulence mechanisms including toxins, adhesins, enzymes and immunomodulators [27]. MRSA comprises the *S. aureus* strains that are resistant to all β -lactam antimicrobials, including penicillins, cephalosporins and monobactams. A part of the normal flora of humans, *S. aureus* colonizes the anterior nares. Moreover, it is also an important human pathogen that causes a broad spectrum of infections, from trivial to life-threatening, including bones and joints, lungs, and the urinary tract [16]. Bacteremia is common, possibly leading to endocarditis and osteomyelitis [21]. Combining antivirulence therapies with traditional antibiotics has the potential to change the paradigm of how MRSA infections are managed [27]. Since bacterial survival is not impacted by the function of its virulence mechanisms, it is possible that resistance to antivirulence therapy would be slow to develop [24]. Another strategy for devices is the use of nanomaterials, defined as materials with at least one dimension less than 100 nm, to prevent the formation of biofilms [25]. Silver-lined urinary catheters and central venous catheters are used in clinical practice to lower the risk of health care-associated infections [22]. On the other hand, the biological role of the cell-mediated

immune response to MRSA infection will need to be better understood if ongoing efforts at vaccine development are to be successful [20, 27].

An alternative in searching-out new effective drugs are natural products, especially those of plant origin [9]. Several plant extracts have exhibited synergistic activity against microorganisms in effectively combating bacterial, fungal and mycobacterial infections. The mode of action of combination differs significantly than that of the same drugs acting individually; hence isolating a single component may lose its importance thereby simplifying the task of pharma industries [9]. Recent research has identified *Acorus calamus*, *Lawsonia inermis*, *Hemidesmus indicus*, *Holarrhena antidysenterica*, *Punica granatum*, *Plumbago zeylanica*, *Camellia sinensis*, *Delonix regia*, *Terminalia chebula*, *Embllica officinalis* and *Terminalia belerica* have *in vitro* antimicrobial action against MRSA. Leaves of *Camellia sinensis* (tea), *Lawsonia inermis* (mehndi) and *Azadirachta indica* (neem), *Holarrhena antidysenterica* (Kurachi) bark, *Delonix regia* (Gulmohar) flowers, *Punica granatum* (Pomegranate) rind, *Hemidesmus indicus* (Anantamul) stem and *Plumbago zeylanica* (Chitra) root have shown *in vitro* activity against MRSA [11].

Plants of *Ficus* genus, which comprises more than 800 species, are distributed in tropical and subtropical regions [3]. A number of *Ficus* species are used as food and for medicinal properties in Ayurvedic and traditional Chinese medicine especially amongst people where these species grow. They are widely used to treat various diseases. Pharmacological activities, i.e. antidiabetic, cognitive enhancer, wound healing, anticonvulsant, anti-inflammatory, analgesic, hypolipidemic, antioxidant, immunomodulatory, antiasthmatic, parasympathetic modulatory, estrogenic, antitumor, antiulcer, antianxiety, antihelmintic, endothelinreceptor antagonistic, apoptosis inducer and hypotensive activity have all been validated in numerous scientific studies on various species of *Ficus* [4, 5, 7, 15, 23]. Moreover, various species of *Ficus* possess antimicrobial and antiviral activity [7, 23].

So the present study was conducted to investigate *in vitro* antimicrobial activity of ethanolic extracts of some *Ficus* species against clinical isolate of methicillin-resistant *S. aureus*.

Materials and methods. The leaves of *F. aspera* G. Forst, *F. benghalensis* L., *F. benjamina* L., *F. benjamina* 'Reginald', *F. benjamina* 'Barock', *F. binnendijkii* (Miq.) Miq., *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. binnendijkii* 'Amstel King', *F. binnendijkii* 'Amstel Queen', *F. carica* L., *F. craterostoma* Mildbr. & Burret, *F. cyathistipula* Warb., *F. deltoidea* Jack, *F. drupacea* Thunb., *F. drupacea* 'Black Velvet', *F. elastica* Roxb., *F. elastica* 'Variegata', *F. elastica* var. *rubra* L.H.Bailey & E.Z.Bailey, *F. elastica* 'Robusta', *F. elastica* 'Burgundy', *F. erecta* Thunb., *F. erecta* var. *sieboldii* (Miq.) King, *F. hispida* L.f., *F. formosana* Maxim., *F. luschanthiana* (Miq.) Miq., *F. lyrata* Warb., *F. lyrata* 'Bambino', *F. macrophylla* Desf. ex Pers., *F. microcarpa* L.f., *F. mucoso*

Ficalho, *F. natalensis* Hochst. subsp. *natalensis*, *F. natalensis* Hochst. subsp. *leprieurii* (Miq.) C.C. Berg, *F. palmeri* S.Watson, *F. platypoda* (Miq.) A. Cunn. ex Miq., *F. petiolaris* Kunth, *F. pumila* L., *F. religiosa* L., *F. retusa* L., *F. retusa* 'Amstel Green Gold', *F. rubiginosa* Desf. ex Vent., *F. sagittata* J. Koenig ex Vahl, *F. sarmentosa* Buch.-Ham. ex J.E. Sm. var. *henryi* (King ex D.Oliv.) Corner, *F. septica* Burm. f., *F. sur* Forssk., *F. sycomorus* L., *F. tinctoria* G. Forst. subsp. *gibbosa* (Blume) Corner, *F. vasta* Forssk., *F. villosa* Blume were collected in M. Gryshko National Botanical Garden (Kyiv, Ukraine) and Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University (Lviv, Ukraine) during March and September, 2015. The whole collection of tropical and subtropical plants at NBG (including *Ficus* spp. plants) has the status of a National Heritage Collection of Ukraine. The sampled leaves of *Ficus* were brought into the laboratory for antimicrobial studies. Freshly crushed leaves were washed, weighted, and homogenized in 96% ethanol (in proportion 1:10) at room temperature.

Swab samples obtained from skin and wound infections were enriched in Tryptone Soya Broth containing 6.5% NaCl at 37°C for 24 hrs prior to culturing. Enriched growths were cultured onto blood agar and incubated aerobically at 37°C for 24 hrs and suspect colonies from each sample were further identified by Gram-staining, catalase, DNase and coagulase tests and culturing on mannitol salt agar. *S. aureus* isolate was screened for methicillin resistance by disc diffusion (6 µg/mL oxacillin) on Mueller-Hinton agar with 2% NaCl. Antimicrobial activity of extracts was evaluated by using agar well diffusion method [2]. Muller-Hinton agar plates were inoculated with 100 µl of standardized inoculum (10^8 CFU/ mL) of bacterium and spread with sterile swabs. Sterile filter paper discs impregnated with 50 µL of extract dilutions were applied over each of the culture plates. Isolates of bacteria were then incubated at 37°C for 24 h. A negative control disc was impregnated with 50 µL of sterile ethanol used in each experiment. After incubation, the inhibition zone around each discs was measured in millimeters. Activity was evidenced by the presence of a zone of inhibition surrounding the well. Each test was repeated six times and the antibacterial activity was expressed as the mean of diameter of inhibition zones (mm) produced by the extracts. The following zone diameter criteria were used to assign susceptibility or resistance of bacteria to the phytochemicals tested: Susceptible (S) \geq 15 mm, Intermediate (I) = 11-14 mm, and Resistant (R) \leq 10 mm [18].

Results and discussion. The zone of growth inhibition of the isolates is a function of antimicrobial activity of the extracts. The highest antimicrobial activities against MRSA (zone diameters were above 15 mm) were noted for *F. pumila*, *F. sarmentosa* var. *henryi*, *F. erecta* var. *sieboldii*, *F. benjamina* 'Barok', *rubiginosa*, *F. elastica* 'Melany', *F. sagittata*, *F. tinctoria* subsp. *gibbosa*, *F. benjamina* 'Sateri', *F. retusa* 'Amstel Green Gold', *F. hispida*, whereas less pronounced antibacterial activity was observed for the ethanolic extracts of *F. villosa*, *F. benjamina*, *F. carica*, *F. sycomorus*, *F. craterostoma*, *F. drupacea*

'Black Velvet', *F. elastica*, *F. septica*, *F. binnendijkii* 'Amstel Gold', *F. erecta* var. *sieboldii*, *F. rubiginosa*, *F. palmeri*, *F. platypoda* (zones of growth inhibition were varied between 11 and 14 mm).

In the present study, the effects of ethanolic extracts of some *Ficus* species on the growth of methicillin-resistant *S. aureus* isolate were investigated *in vitro*. The results revealed the antimicrobial potential of these extracts. Methicillin-resistant *S. aureus* were susceptible to extracts of *F. pumila*, *F. sarmentosa* var. *henryi*, *F. erecta* var. *sieboldii*, and *F. benjamina* 'Barock' with inhibition zone diameter between 20-25 mm.

The results of our research are in agreement with the previous studies [17], which found that the hydroethanolic extracts of fresh and dried leaf, stem, root and fruit of *F. pumila* showed activity against *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, and *Proteus mirabilis*. These authors suggested that antimicrobial activity of *F. pumila* can be related to the presence of tannins and flavonoids in all extracts. Phytochemical study of methanolic extract of the leaves of *F. pumila* are found to contain carbohydrates, steroids, flavonoids, tannin, phenolic compounds and triterpenoids [10, 12, 15]. Moreover, qualitative phytochemical analysis of methanol extracts of *F. auriculata* stem bark showed the presence of alkaloids, carbohydrates, saponins, glycosides, phytosterol, resins, phenols, tannins, diterpenes, flavonoids, proteins, and amino acids [7]. According to Leong et al. (2008) the rutin from *F. pumila* exhibited the strongest antioxidant activity in DPPH radical scavenging assay and superoxide radical inhibition assay. Four flavonoid glycosides were isolated and identified as rutin, apigenin 6-neohesperidose, kaempferol 3-robinobioside and kaempferol 3-rutinoside [14].

It is believed that flavonoids are capable of complexing with the bacterial cell wall, causing the death of the microorganism and the tannins are able to inactivate enzymes, transport proteins and microbial adherence [8]. Antibacterial flavonoids might be having multiple cellular targets, rather than one specific site of action [13]. Yet, one of their molecular actions is to form complex with proteins through nonspecific forces such as hydrogen bonding and hydrophobic effects, as well as by covalent bond formation. Thus, their mode of antimicrobial action may be related to their ability to inactivate microbial adhesins, enzymes, cell envelope transport proteins, and so forth. Lipophilic flavonoids may also disrupt microbial membranes [6, 13]. Tsuchiya and Linuma (2000) reported that naringenin and sophoraflavanone G (5,7,2',4'-tetrahydroxy-8-lavandulylflavanone) have intensive antibacterial activity against MRSA and streptococci. An alteration of membrane fluidity in hydrophilic and hydrophobic regions may be attributed to this effect which suggests that these flavonoids might reduce the fluidity of outer and inner layers of membranes [26].

The correlation between antibacterial activity and membrane interference supports the theory that flavonoids may demonstrate antibacterial activity by

reducing membrane fluidity of bacterial cells [13]. Alcaráz and co-workers (2000) have studied the anti-staphylococcal activity of 18 natural and synthetic flavonoids (chalcones, flavanones and flavones) against methicillin-resistant *S. aureus* strains. The hierarchical cluster analysis method was used to analyze the anti-MRSA activity of the compounds. With this methodology, the flavonoids were classified into four groups according to their anti-staphylococcal activity (high, sufficient, intermediate and low). The carbonyl region is of importance because it is part of the bioactive region inducing anti-MRSA activity in the flavonoid molecules. The introduction of OH groups in positions 2' of chalcones and 5 of flavanones (or flavones) increases flavonoid activity, while the OCH(3) groups produce the reverse effect. It is concluded that the flavonoids chalcone, 2'(OH)-chalcone, 2',4'(OH)(2)-chalcone and 2',4(OH)(2)-chalcone might constitute promising therapeutic agents against infections with methicillin-resistant *S. aureus* strains [1]. Osawa and co-workers (1992) have shown that 5-hydroxyflavanones and 5-hydroxyisoflavanones with one, two, or three additional hydroxyl groups at the 7, 2' and 4' positions inhibited the growth of *S. mutans* and *Streptococcus sobrinus* [19].

The results obtained from the present research showed antimicrobial potential of some *Ficus* extracts against infection isolates of methicillin-resistant *S. aureus*. So these plants extracts can be used as antiseptics and antimicrobial agents in medicine. The antibacterial activity in *Ficus* spp. may be due to presence of tannins and flavonoids in their composition [17]. Also flavonoids have antioxidative activity, free radical scavenging capacity, coronary heart disease prevention, hepatoprotective, anti-inflammatory, and anticancer activities, while some flavonoids exhibit potential antiviral activities [13].

Thus, the results of this research showed that ethanolic extracts of *Ficus* spp. leaves possess antibacterial potency against MRSA isolate and can be used as a natural antiseptic and antimicrobial agents in medicine for prevention of drug resistant microbial diseases.

References

1. Alcaráz L.E., Blanco S.E., Puig O.N., Tomás F., Ferretti F.H. Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. // J. Theor. Biol., - 2000, - 205(2): - P. 231-240.
2. Bauer A.W., Kirby W.M., Sherris J.C., Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. // Am. J. Clin. Pathol., - 1966, - 45(4): - P. 493-496.
3. Berg C.C., Corner E.J.H. Moraceae (*Ficus*). // In: Notoom HP (ed) Flora Malesiana, - 2005, - Ser. 1, - Vol. 17, - Part 2. National Herbarium Nederland, Leiden, - P. 1-730.
4. Bunawan H., Amin N.M., Bunawan S.N., Baharum S.N., Mohd Noor N. *Ficus deltoidea* Jack: A Review on Its Phytochemical and

Pharmacological Importance. Evid. Based Complement. Alternat. // Med., - 2014, - P. 902734.

5. Chandrasekar S.B., Bhanumathy M., Pawar A.T., Somasundaram T. Phytopharmacology of *Ficus religiosa* // Pharmacogn. Rev., - 2010, - 4(8): - P.195-199.

6. Cowan M.M. Plant products as antimicrobial agents. // Clin. Microbiol. Rev., - 1999, - 12(4): - P. 564-582.

7. Gaire B.P., Lamichhane R., Sunar C.B., Shilpakar A., Neupane S., Panta S. Phytochemical screening and analysis of antibacterial and antioxidant activity of *Ficus auriculata* Lour. stem bark. // Pharmacogn. J., - 2011, - 3(21): - P. 49-55.

8. Goyal P.K. Antimicrobial activity of ethanolic root extract of *Ficus racemosa* Linn. // Int. J. Chem. Tech. Res. - 4(4): - P. 1765-1769.

9. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. // Phytomedicine, - 2008, - 15(8): - P. 639-652.

10. Juan E.A., Rideout J.A., Ragasa C.Y. Bioactive furanocoumarin derivatives from *Ficus pumila* (Moraceae). // Philipp. Journal of Science, - 1997, - 2: - P. 143-153.

11. Kali A. Antibiotics and bioactive natural products in treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A brief review. // Pharmacogn. Rev., - 2015, - 9(17): - P. 29-34.

12. Kaur Y. Pharmacognostical and preliminary phytochemical studies on the leaf extract of *Ficus pumila* Linn. // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, - 2012, - 1(4); - P. 105-111.

13. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. // Scientific World Journal, - 2013: - P. 162750.

14. Leong C.N., Tako M., Hanashiro I., Tamaki H. Antioxidant flavonoid glycosides from the leaves of *Ficus pumila* L. // Food Chem., - 2008, - 109(2): - P. 415-420.

15. Liao C.R., Kao C.P., Peng W.H., Chang Y.S., Lai S.C., Ho Y.L. Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Methanol Extract of *Ficus pumila* L. in Mice. Evid. Based Complement. // Alternat. Med., - 2012, - P. 340141.

16. Nicolle L. Community-acquired MRSA: a practitioner's guide. // CMAJ, - 2006, - 175(2): - P. 145.

17. Noronha N.M., Ribeiro G.E., Ribeiro I.S., Marques M.J., Coelho L.F.L., Chavasco J.K. Phytochemical profile and antioxidant and antimicrobial activities of hydroethanolic extracts of *Ficus pumila*. // African Journal of Microbiology Research, - 2014, - 8 (28), - P. 2665-2671.

18. Okoth D.A., Chenia H.Y., Koorbanally N.A. Antibacterial and antioxidant activities of flavonoids from *Lannea alata* (Engl.) Engl. (*Anacardiaceae*). Phytochem. // Lett., - 2013, - 6: - P. 476-481.

19. Osawa K., Yasuda H., Maruyama T., Morita H., Takeya K., Itokawa H. Isoflavanones from the heartwood of *Swartzia polyphylla* and their antibacterial activity against cariogenic bacteria. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), - 1992, - 40(11): - P. 2970-2974.

20. Patti J.M. Will we ever see the approval of a *Staphylococcus aureus* vaccine? // Expert. Rev. Anti Infect. Ther., - 2011, - 9(10): - P. 845-846.

21. Polisená J., Chen S., Cimon K., McGill S., Forward K., Gardam M. Clinical effectiveness of rapid tests for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized patients: a systematic review. // BMC Infect. Dis., - 2011, - 11: - P. 336.

22. Raad I., Mohamed J.A., Reitzel R.A., Jiang Y., Raad S., Al Shuaibi M., Chaftari A.M., Hachem R.Y. Improved antibiotic-impregnated catheters with extended-spectrum activity against resistant bacteria and fungi. // Antimicrob. Agents Chemother., - 2012, - 56(2): - P. 935-941.

23. Salem M.Z.M., Salem A.Z.M., Camacho L.M., Ali H.M. Antimicrobial activities and phytochemical composition of extracts of *Ficus* species: An over view. // Afr. J. Microbiol. Res., - 2013, - 7(33): - P. 4207-4219.

24. Shoham M. Antivirulence agents against MRSA. // Future Med. Chem., - 2011, - 3(7): - P. 775-777.

25. Taylor E., Webster T.J. Reducing infections through nanotechnology and nanoparticles. // Int. J. Nanomedicine, - 2011, - 6: - P. 1463-1473.

26. Tsuchiya H., Inuma M. Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophoraflavanone G isolated from *Sophora exigua*. // Phytomedicine, - 2000, - 7(2): - P. 161-165.

27. Watkins R.R., David M.Z., Salata R.A. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. // J. Med. Microbiol., - 2012, - 61(Pt 9): - P. 1179-1193.

© Truchan M., Tkachenko T., Buyun L., Osadowski Z., Sosnovskyi Y.,
Honcharenko V., Prokopiv A., 2016

ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ *FICUS BENJAMINA* L.

*Мариола Трухан*¹, *Галина Ткаченко*¹, *Людмила Буюн*², *Збигнев Осадовский*¹, *Евгений Сосновский*³, *Виталий Гончаренко*⁴, *Андрей Прокопив*^{3,4}

¹Институт Биологии и Охраны Окружающей Среды, Поморская Академия в Слупске, Слупск, Польша;

²Национальный ботанический сад им. Н. Гришка, Национальная Академия Наук Украины, г. Киев, Украина;

³Ботанический сад Львовского Национального Университета им. Ивана Франка, г. Львов, Украина;

⁴Львовский Национальный Университет им. Ивана Франка, г. Львов, Украина

Аннотация. Цель. Изучение антимикробной эффективности спиртового экстракта, полученного из листьев *Ficus benjamina* в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, чтобы оценить возможное применение этого растения в профилактике и лечении бактериальных инфекций.

Материал и методы. Проведено скрининговое изучение антимикробной активности этанольного экстракта листьев *F. benjamina* диско-диффузионным методом в отношении грамотрицательных бактерий [*Klebsiella pneumoniae* (АТСС 700603), *Pseudomonas aeruginosa* (АТСС 27853) и *Escherichia coli* (АТСС 25922)] и грамположительных бактерий [*Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), клинического метициллин-резистентного штамма *S. aureus* и *Streptococcus pneumoniae* (АТСС 49619)].

Результаты. Наши результаты показали, что этанольный экстракт листьев *F. benjamina* обладает умеренной антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий (14,2 мм диаметр зоны ингибирования роста для метициллин-резистентного золотистый стафилококка и 18,4 мм для золотистого стафилококка) и грамотрицательных бактерий (15,3 мм для кишечной палочки). *Klebsiella pneumoniae*, синегнойная палочка и пневмококк оказались менее чувствительными к экстракту листьев *F. benjamina* (зона ингибирования роста составила 9,7 мм, 10,8 мм и 8,3 мм, соответственно).

Заключение. Положительные результаты скрининга антибактериальной активности спиртового экстракта листьев *F. benjamina* дают первичную информацию для дальнейших фитохимических и

фармакологических исследований. Поэтому, экстракты могут быть пригодны в качестве антимикробных агентов для терапии инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями.

THE ANTIMICROBIAL POTENTIAL OF ETHANOLIC EXTRACT FROM *FICUS BENJAMINA* L. LEAVES

*Mariola Truchan*¹, *Halyna Tkachenko*¹, *Lyudmyla Buyun*², *Zbigniew Osadowski*¹, *Yevgenii Sosnovskyi*³, *Vitaliy Honcharenko*⁴, *Andriy Prokopiv*^{3,4}

¹Institute of Biology and Environmental Protection, Pomeranian University in Slupsk, Slupsk, Poland,

²M.M. Gryshko National Botanical Garden, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

³Botanical Garden of Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine;

⁴Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine

Abstract. The aim of this study was to test the efficacy of ethanolic extract prepared from *Ficus benjamina* leaves against Gram-positive and Gram-negative bacteria to assess the possible use of this plant in preventing infections. Antimicrobial activity was determined using the agar diffusion method. Gram-negative bacteria *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), and *Escherichia coli* (ATCC 25922), as well as Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619) were used as test organisms. Our results showed that the ethanolic extract obtained from *F. benjamina* leaves exhibited moderate activity against the Gram-positive bacteria (14.2 mm of inhibition zone diameter for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and 18.4 mm for *Staphylococcus aureus*), and the Gram-negative bacteria (15.3 mm for *Escherichia coli*). *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* appeared to be less sensitive to the extracts, the inhibition zones were 9.7 mm, 10.8 mm and 8.3 mm, respectively. The ethanolic extract obtained from *F. benjamina* leaves showed varied inhibitory activities against all the test organisms. The positive results on screening of ethanolic extract of *F. benjamina* leaves for antibacterial activity constitute primary information for further phytochemical and pharmacological studies. Therefore, the extracts could be suitable as antimicrobial agents for therapy of infections induced by Gram-positive and Gram-negative bacteria.

Introduction. *Ficus* L. (*Moraceae*) is one of the largest and the most diverse genera of flowering plants, comprising of about 1,000 species occurring primarily in subtropical and tropical regions around the world [13]. Plants in the

genus are all woody, ranging from trees and shrubs to climbers. *Ficus benjamina* L. is a large monoecious evergreen tree reaching up to 40 m in height, hemi-epiphytic or (secondarily) terrestrial, with smooth grey bark. Commonly known as weeping fig or weeping laurel, it is a popular ornamental tree grown in many warm temperate, subtropical, and tropical regions of the world. This species is naturally distributed from South and South-East Asia to Australia and Solomon Islands, being naturalized in some parts of the United States, and is among the most commonly cultivated *Ficus* species throughout the world. Alike to most species of *Ficus* subgen. *Urostigma* (Gasp.) Miq., it tends to produce an extensive system of adventitious roots with age. The species is variable in dimensions of leaves and figs. Leaves are 2-14 cm long and 1.5-8 cm broad, coriaceous and glabrous, elliptic to oblong and ovate. Fruits are globose to obovoid, 0.6-1.5 cm in diameter, glabrous, usually yellow, turning orange to dark red or pink to purple when ripe [3, 11].

F. benjamina tree is popular for its medicinal properties and it is used for the treatment of various disease conditions. Its latex and some fruit extracts are used by indigenous communities to treat skin disorders, inflammation, piles, vomiting, leprosy, malaria, nose-diseases and cancer besides the use as a general tonic. In addition, previous studies on *F. benjamina* reported various important pharmacological properties such as antimicrobial, antinociceptive, antipyretic, hypotensive and anti-dysentery. The leaves and twigs are used as insect repellent [1, 8, 12]. Various authors [8, 12] have reported, that the therapeutic properties of *F. benjamina* result from the presence of a wide range of phytochemical compounds. The leaves, bark and fruits of *F. benjamina* contain various bioactive constituents like cinnamic acid, lactose, naringenin, quercetin, caffeic acid and stigmasterol [8, 12]. Imran and co-workers (2014) have ascertained the potency of the *F. benjamina* as a potential source of natural antioxidants and antimicrobial agents [8]. The root and leaves displayed good antioxidant activity, whereas stem extract and fractions exhibited essential antimicrobial activity. In addition, *F. benjamina* disclosed substantial bioactivity. Imran with co-authors (2014) have noted, that root extract and fractions were the most active. Analysis of essential oil content in roots has revealed the presence of four phenolic compounds (chlorogenic, *p*-coumaric, ferulic and syringic acids), whereas in stem there were three acids (chlorogenic, *p*-coumaric and ferulic) and only one (caffeic acid) in leaves. Extracts of all three parts of *F. benjamina* exhibited substantial hemolytic activity. As a results of these investigations, this plant can be regarded as a potential source of antioxidant and antimicrobial agents [8].

Therefore, the aim of this study was to test the efficacy of ethanolic extract prepared from *F. benjamina* leaves against Gram-positive and Gram-negative bacteria to assess the possible use of this plant in preventing infections.

Materials and methods. The leaves of *F. benjamina* were collected in M.M. Gryshko National Botanical Garden (Kyiv, Ukraine) and Botanical Garden

of Ivan Franko Lviv National University (Lviv, Ukraine) during March, 2015. The whole collection of tropical and subtropical plants at M.M. Gryshko National Botanical Garden (Kyiv, Ukraine) (including *Ficus* spp. plants) has the status of a National Heritage Collection of Ukraine. The collected leaves were brought into the laboratory for antimicrobial studies. Freshly crushed leaves were washed, weighted, and homogenized in 96% ethanol (in ratio 1:10) at room temperature.

Antimicrobial activity was determined using the agar diffusion method [2]. Gram-negative bacteria *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), and *Escherichia coli* (ATCC 25922), as well as Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619) were used as test organisms.

Antimicrobial activity of crude extract of the plant sample was evaluated by the paper disc diffusion method [2]. Cultures of Gram-positive and Gram-negative bacteria were suspended in sterile solution of 0.9% normal saline and the turbidity adjusted equivalent to that of a 0.5 McFarland standard. All the cultures were inoculated onto Mueller-Hinton (MH) agar plates. Sterile filter paper discs (diameter 8 mm) impregnated with 50 μ L of extract dilutions were applied over each of the culture plates. Isolates of bacteria were then incubated at 37⁰C for 24 h. A negative control disc was impregnated with 50 μ L of sterile ethanol used in each experiment. The antimicrobial activities of the extracts tested were evaluated at the end of the inoculated period by measuring the inhibition zone diameter around each paper disc in millimeters. The presence of inhibition zones around each of well after the period of incubation was regarded as the presence of antimicrobial action whereas the absence of any measurable zone of inhibition was interpreted as absence of antimicrobial effect. For each extract six replicate trials were conducted against each organism. Zone diameters were determined and averaged. Results for the antimicrobial activities are presented as mean \pm standard error of the mean. All statistical calculation was performed on separate data from each bacterial strains.

Results and discussion. Our results showed that the ethanolic extract obtained from *F. benjamina* leaves exhibited moderate activity against the Gram-positive bacteria (14.2 mm of inhibition zone diameter for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and 18.4 mm for *Staphylococcus aureus*), and the Gram-negative bacteria (15.3 mm for *Escherichia coli*). *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* appeared to be less sensitive to the extracts, the inhibition zones were 9.7 mm, 10.8 mm and 8.3 mm, respectively.

Imran and co-workers (2014) have demonstrated that the extracts and fractions of stem, root and leaves exhibited considerable antimicrobial activity against four bacterial (*P. aeruginosa* locally isolated, *E. coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* JS 2004, *Bacillus cereus* locally isolated) and two fungal strains

(*Aspergillus niger* and *Candida albicans*). The range of antimicrobial activity expressed as diameters of inhibition zone for stem was 10.5 mm (*n*-hexane) – 22.83 mm (*n*-butanol). All the butanol fractions exhibited strong activity. Methanol extract (22.63 mm against *P. aeruginosa*) and *n*-butanolic fraction (22.83 against *B. subtilis*) of stem showed substantial activity. The *n*-hexane, chloroform and ethyl acetate sprouted moderate value of diameters of inhibition zone, with maximum value disclosed by ethyl acetate (16.88 mm). The stem extract and fractions revealed the following order of antimicrobial potential against *B. cereus*: methanolic > *n*-butanolic > ethyl acetate > chloroform > *n*-hexane [8].

Stem extract and fractions of the *F. benjamina* exhibited a different order against *Aspergillus niger* and *Candida albicans*. Root extract and fractions disclosed diameters of inhibition zone values in the range of 12.96 mm (*n*-hexane) to 17.73 mm (*n*-butanol) against bacterial strains. The maximum value of diameters of inhibition zone was exhibited by methanol extract and *n*-butanolic fraction. The chloroform and ethyl acetate fractions of root also showed good values. Methanol, chloroform, ethyl acetate and *n*-butanolic fractions of root exhibited moderate activity with maximum activity given by *n*-butanolic fraction against *B. cereus*. Overall, *n*-hexane fraction of root showed poor activity [Imran et al., 2014]. Moreover, chloroform and ethyl acetate fractions of root exhibited higher antimicrobial potential as compared to methanol and *n*-butanolic fractions. The root extract and fractions of methanol, *n*-butanol, chloroform, ethyl acetate and *n*-hexane exhibited the following values of diameters of inhibition zone against *A. niger*: 14.60, 14.98, 17.15, 16.38, 14.70 mm, respectively [8].

The broad range of antibacterial activities of this extracts, apparently, could be attributed to the various plant secondary metabolites present in the plant. In general, *Ficus* species are rich sources of polyphenolic compounds. In particular, flavonoids and isoflavonoids are responsible for the extract's strong antioxidant activity that may be useful in preventing diseases involving oxidative stress [6, 12]. The leaves, barks and fruits contain various bioactive constituents like cinnamic acids, lactose, naringenin, quercetin, caffeic acid and stigmasterol [12]. The alkaloids presence in this plant was verified in a preliminary study on aqueous and ethanolic extracts of fruits for antimicrobial effects on *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella typhi*, *K. pneumonia* and *P. aeruginosa* [6]. The reducing power of bioactive compounds is associated with antioxidant activity. The results of Imran and co-workers (2014) indicated that the *F. benjamina* is a good source of antioxidants with high reducing power [8].

The analysis for the presence of phenolic acids permitted the identification of 5 phenolic acids, three in stem (chlorogenic acid, paracoumaric acid, ferulic acid), four in root (chlorogenic acid, paracoumaric acid, ferulic acid, syringic acid) and one in leaves (caffeic acid) [8]. Sirisha and co-workers (2010) demonstrated the presence of ursolic, α -hydroxy ursolic, protocatechuic and

maslinic acids in *Ficus* species, while cinnamic and caffeic acids and quercetin have been reported in leaves, bark and fruits of *F. benjamina* [12]. It is currently known that phenolic acids and flavonoids are antioxidants with high anti-inflammatory and anti-carcinogenic activities [7]. All the detected phenolic acids are known to have antimicrobial and antioxidant properties [9]. So these phenolic acids may be responsible for antimicrobial and antioxidant activities of *F. benjamina* [8].

Several flavonoids including apigenin, galangin, flavone and flavonol glycosides, isoflavones, flavanones, and chalcones have been shown to possess potent antibacterial activity [5, 10]. Antibacterial flavonoids might be having multiple cellular targets, rather than one specific site of action [10]. One of their molecular actions is to form complex with proteins through nonspecific forces such as hydrogen bonding and hydrophobic effects, as well as by covalent bond formation. Thus, their mode of antimicrobial action may be related to their ability to inactivate microbial adhesins, enzymes, cell envelope transport proteins, and so forth. Lipophilic flavonoids may also disrupt microbial membranes [4, 10]. Moreover, many flavonoids are shown to have antioxidative activity, free radical scavenging capacity, coronary heart disease prevention, hepatoprotective, anti-inflammatory, and anticancer activities, while some flavonoids exhibit potential antiviral activities [10].

To summarize, the ethanolic extract obtained from *F. benjamina* leaves showed varied inhibitory activities against all the test organisms. The positive results on screening of ethanolic extract of *F. benjamina* leaves for antibacterial activity constitute primary information for further phytochemical and pharmacological studies. Therefore, the extracts could be suitable as antimicrobial agents for therapy of infections induced by Gram-positive and Gram-negative bacteria.

References

1. Almahyl H.A., Rahmani M., Sukarp M.A., Ali A.A. Investigation on the chemical constituents of the leaves of *Ficus elastica* Roxb. and their antimicrobial activity. // *Pertanika J. Sci. Tech.*, - 2003. - 11: - P. 57-63.
2. Bauer A.W., Kirby W.M., Sherris J.C., Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. // *Am. J. Clin. Pathol.*, - 1966. - 45(4): - P. 493-496.
3. Berg C.C., Corner E.J.H. *Moraceae (Ficus)*. In: Notoboom H.P. (ed.) // *Flora Malesiana*, - 2005. - Ser. 1, - Vol. 17, - Part 2. National Herbarium Nederland, Leiden, - P. 1-730.
4. Cowan M.M. Plant products as antimicrobial agents. // *Clin. Microbiol. Rev.*, - 1999. - 12(4): - P. 564-582.
5. Cushnie T.P., Lamb A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. // *Int. J. Antimicrob. Agents*, - 2005. - 26(5): - P. 343-356.

6. Dai J., Shen D., Yoshida W.Y., Parrish S.M., Williams P.G. Isoflavonoids from *Ficus benjamina* and their inhibitory activity on BACE1. // *Planta Med.*, - 2012. - 78(12): - P. 1357-1362.
 7. Heijnen C.G., Haenen G.R., Vanacker F.A., Vijgh W.J., Bast A. Flavonoids as peroxy-nitrite scavengers: the role of the hydroxyl groups. // *Toxicol. In Vitro*, - 2001. - 15: - P. 3-6.
 8. Imran M., Rasool N., Rizwan K., Zubair M., Riaz M., Zia-Ul-Haq M., Rana U.A., Nafady A., Jaafar H.Z. Chemical composition and biological studies of *Ficus benjamina*. // *Chem. Cent. J.*, - 2014. - 8(1): - P. 12.
 9. Jaafar H.Z., Ibrahim M.H., Karimi E. Phenolics and flavonoids compounds, phenylalanine ammonia lyase and antioxidant activity responses to elevated CO₂ in *Labisia pumila* (*Myrsinaceae*). // *Molecules*, - 2012. - 17(6): - P. 6331-6347.
 10. Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. // *Scientific World Journal*, - 2013: - P. 162750.
 11. Laman T.G., Weiblen G.D. Figs of Gunung Palung National Park (West Kalimantan, Indonesia) // *Tropical Biodiversity* - 1998. - 5(3): - P. 245-297.
 12. Sirisha N., Sreenivasulu M., Sangeeta K., Chetty C.M. Antioxidant properties of *Ficus* species, a review. // *Int. J. Pharma Techn. Res.*, - 2010. - 4: - P. 2174-2182.
 13. Wagner W.L., Herbst D.R., Sohmer S.H. Manual of the Flowering Plants of Hawai'i. 2 vols. // Bishop Museum Special Publication 83, University of Hawai'i and Bishop Museum Press, Honolulu, HI. - 1999.
- © Truchan M., Tkachenko T., Buyun L., Osadowski Z., Sosnovskiy Y., Honcharenko V., Prokopiv A., 2016

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ	3
Аверьянова А.А., Бурганова А.Н., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т. (г. Уфа, Россия)	
АТЕРОСКЛЕРОЗ КАК ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ	7
Амиров Н.Б., Цибулькин Н.А., Абдрахманова А.И. (г. Казань, Россия)	
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ	14
Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Павелкина В.Ф., Игнатьев В.Н., Бацина Е.В. (г. Саранск, Россия)	
ИММУНОТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИТА РОНКОЛЕЙКИНОМ И ТИМОГЕНОМ	18
Анохова Л.И., Патеюк А.В., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. (г. Чита, Россия)	
МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	24
Асадуллина О.А., Куликова М.В., Мамон А.П., Гайдукевич С.Р., Мамон М.А., Гумерова Р.З. (г. Уфа, Россия)	
СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ГРИППА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА	27
Афанасьева О.И., Головачева Е.Г. (г. Санкт-Петербург, Россия)	
ИНФЕКТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	28
Афлятунова С.Ф. (г. Уфа, Россия)	
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕСТНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ	30
Бадретдинова Ф.Ф., Хамадянов У.Р., Мавзютов А.Р. (г. Уфа, Россия)	

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ГРИППА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА Балягутдинов Э.М., Егоров В.Б. (г. Уфа, Россия)	36
ТУБЕРКУЛЁЗ И ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ В И С - ВЕЛИК ЛИ ШАНС МИКСТ-ИНФЕКЦИИ? Барамзина С.В. (г. Киров, Россия)	41
АНАЛИЗ ОШИБОК ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т., Хасанова Г.М., Назырова Е.А. (г. Уфа, Россия)	47
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Бурганова А.Н., Гайдукевич С.Р., Гумерова Р.З., Авхатова А.Ф. (г. Уфа, Россия)	52
СОВРЕМЕННОЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ» Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Арсланова Л.В., Хабелова Т.А. (г. Уфа, Россия)	55
ВЕТРЯНАЯ ОСПА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П., Петров Д.В., Мамон М.А., Гайдукевич С.Р., Абдрахманова Н.И. (г. Уфа, Россия)	58
НЕКОТОРЫЕ КРИТЕРИИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ Галимова Э.Ф., Валишин Д.А., Галимов Ш.Н., Ибрагимов Ш.И. (г. Уфа, Россия)	61
КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ Гарас Н.Н., Иванова Л.А., Андрийчук Т.Р. (г. Черновцы, Украина)	66

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	70
Годовалов А.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А., Ожгибесов Г.П., Ларин А.Э., Ларина П.М (г. Пермь, Россия)	
МЕСТО ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ	74
Голованова Е.В. (г. Москва, Россия)	
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЛЕПТОСПИРОЗА	80
Гопко Н.В., Задорожная В.И., Протас С.В., Гарас Н.Н. (г. Черновцы, г. Киев, Украина)	
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ	83
Григорович М.С. (г. Киров, Россия)	
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ МИАЛГИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ	87
Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Огурцов Д.П., Крынский С.А., Хайлов Н.А., Жарова М.А., Зуйков И.А. (г. Москва, Россия)	
УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИСТАТИНА С КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ	90
Дмитриев А.С., Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Исхаков Э.Р. (г. Уфа, Россия)	
ТЕРАПИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ	94
Дунаева Н.В. (г. Санкт-Петербург, Россия)	
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ОРВИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ	98
Жданович Л.Г., Агеева К.А., Мартынов В.А. (г. Рязань, Россия)	
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЕКРЕТОРНЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ	102
Иванова Л.А., Гарас Н.Н. (г. Черновцы, Украина)	

- ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАКЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ВЕРИФИКАЦИИ НЕСТРЕПТОКОККОВЫХ ТОНЗИЛЛИТОВ У ДЕТЕЙ** **106**
 Иванова Л.А., Марусык У.И., Горбатюк И.Б.
 (г. Черновцы, Украина)
- ЗНАЧЕНИТЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ** **110**
 Калачев Е.А., Егоров В.Б. (г. Уфа, Россия)
- МОРФОЛОГИЯ ТИМУСА В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ** **114**
 Караева Р.Р., Шаршембиев Ж.А. (г. Бишкек, Кыргызстан)
- АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ мРНК ГЕНОВ РЕЦЕПТОР-ОПОСРЕДОВАННЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ АПОПТОЗА ПРИ ЛПС - АКТИВАЦИИ CD8⁺T-ЛИМФОЦИТОВ** **118**
 Князев Д.И., Сахарнов Н.А., Цветкова В.Д., Солнцев Л.А., Бруснигина Н.Ф., Уткин О.В.
 (г. Нижний Новгород, Россия)
- ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «АСТРАГАЛ» ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ СЕЛЕНОДЕФИЦИТА** **125**
 Кохан С.Т., Патеюк А.В. (г. Чита, Россия)
- АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ** **132**
 Кравченко Л.Г., Зубаренко А.В., Стоева Т.В., Копейка А.К., Лотыш Н.Г., Коваль Л.И., Павленко Е.В. (г. Одесса, Украина)
- КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ ГРИППА У ДЕТЕЙ** **136**
 Куватова Н.Д., Егоров В.Б., Харисова Л.Ф. (г. Уфа, Россия)
- ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ** **139**
 Куватова Н.Д., Бурганова А.Н., Просвиркина Т.Д., Муслимова Н.Е.
 (г. Уфа, Россия)

- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «НАН КИСЛОМОЛОЧНЫЙ» В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА **140**
 Куватова Н.Д., Просвиркина Т.Д., Харисова Л.Р. (г. Уфа, Россия)
- К ВОПРОСУ КЛИНИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ **142**
 Куватова Н.Д., Просвиркина Т.Д., Харисова Л.Ф. (г. Уфа, Россия)
- ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОЙНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ **144**
 Кутуев О.И., Валишин Д.А., Хабелова Т.А., Муслимова Н.Е. (г. Уфа, Россия)
- ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В+D **146**
 Кутуев О.И., Валишин Д.А., Хабелова Т.А., Муслимова Н.Е. (г. Уфа, Россия)
- ГОТОВНОСТЬ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ К РАБОТЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СИТУАЦИИ **148**
 Лопатина Т.Н. (г. Красноярск, Россия)
- КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ **155**
 Любезнова О.Н. (г. Киров, Россия)
- ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНИТАРНО-ПАЗИТОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ **160**
 Мавзютов А.Р., Кобяков А.И., Кайданек Т.В., Никаноров Ю.М., Фаттахова Р.Р. (г. Уфа, Россия)
- НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ ПО МАТЕРИАЛАМ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ **166**
 Мамон А.П., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Ширяев А.П., Мамон М.А., Мингалимов Ф.А., Бердыев А.С. (г. Уфа, Россия)

- ОТНОШЕНИЕ К ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ: ПРИКЛАДНОЙ АСПЕКТ **170**
Медведева Л.М., Татаренко Ю.С. (г. Волгоград, Россия)
- РОЛЬ МАКРОФАГАЛЬНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО БЕЛКА В НАРУШЕНИИ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ **172**
Московская Т.В. (г. Ростов-на-Дону, Россия)
- ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ **175**
Музыченко А.В., Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. (г. Уфа, Россия)
- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН **180**
Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Валишин Д.А., Мамон А.П., Аминев Т.М., Рожкова Е.В., Фабричникова А.П. (г. Уфа, г. Ишимбай, Россия)
- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2b В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С **185**
Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Муслимова Н.Е. (г. Уфа, Россия)
- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-1b В ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С **189**
Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабулатова И.Х. (г. Уфа, Россия)
- ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ **193**
Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П., Альмяшева Р.З., Ускова Ю.Г. (г. Саранск, Россия)
- ВИДОВОЙ СОСТАВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ МОЧИ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИХ СПОСОБНОСТЬ ОБРАЗОВЫВАТЬ БИОПЛЕНКИ **198**
Пашкова Т.М., Пешкова Ю.И. (г. Оренбург, Россия)

- ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЗИКА **203**
 Пелешок С.А., Болехан В.Н., Усанкин И.С.
 (г. Санкт-Петербург, Россия)
- САЛЬМОНЕЛЛЁЗ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В МОРДОВИИ **207**
 Петров О.И., Письмарова Е.В., Гаджиева А.М.
 (г. Саранск, Россия)
- КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ **210**
 Пешков В.Н., Бурганова А.Н., Просвиркина Т.Д., Куватова Н.Д.
 (г. Уфа, Россия)
- НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИОЗЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ **214**
 Плотникова О.А., Мавзютов А.Р. (г. Уфа, г. Белорецк, Россия)
- РОЖА: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И СОВРЕМЕННАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ **218**
 Ратникова Л.И., Шип С.А., Дубовикова Т.А., Барсукова Д.Н.
 (г. Челябинск, Россия)
- ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ НЕПРЯМОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ В, С И АЛКОГОЛЬНЫМ ЖИРОВЫМ ГЕПАТОЗОМ **224**
 Романова Е.Б., Пшеничная Н.Ю., Титирян К.Р., Кошевка И.А.
 (г. Ростов-на-Дону, Россия)
- НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ **228**
 Седёлкина Е.Л., Рябцева Т.В., Макаревич Д.А., Бычко Г.Н., Кирковский В.В.
 (г. Минск, Беларусь)
- ПРИВИВОЧНЫЙ ВОПРОС: «ЗА» И «ПРОТИВ». ОТНОШЕНИЕ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ К ВАКЦИНАЦИИ **235**
 Синкевич Е.В.
 (г. Гродно, Беларусь)

- ИНТЕРЛЕЙКИН-17 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*** **239**
Талако Т.М., Варонько И.А., Буторина И.И., Сорока Н.Ф.
(г. Минск, Беларусь)
- АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ** **245**
Утенкова Е.О., Малкова Л.В., Дубовцева М.Л., Рябова Н.В.
(г. Киров, Россия)
- СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ ЭБОЛА В МИРЕ** **249**
Флек А.А. (г. Астана, Казахстан)
- РИСК ЗАВОЗА ХОЛЕРЫ В РЕСПУБЛИКУ КРЫМ** **254**
Хайтович А.Б., Зинич Л.С., Павленко А.Л., Баринаова О.Ю.
(г. Симферополь, Россия)
- НОВОЕ В ЭТИОТРОПНОЙ И ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ** **259**
Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Писарев В.М., Хасанова А.Н.
(г. Уфа, г. Москва, Россия;
г. Омаха, США)
- МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ** **268**
Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н., Абдрахманова Н.И. (г. Уфа, Россия)
- ИНФОРМИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ О ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ** **273**
Хасанова Г.М., Ахмадуллина Г.Х., Хасанова А.Н.
(г. Уфа, Россия)
- АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ** **276**
Хасанова Г.М., Хасанова А.Н., Сафиуллина Ф.Л., Вихарева О.Д.
(г. Уфа, Россия)

- СЛОЖНОСТИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОТУЛИЗМА **280**
Хасанова Г.М., Султанов Р.С., Акмухаметова А.А.
(г. Уфа, Россия)
- НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИЕ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ В **283**
ЭТИОЛОГИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА
Хасанова Г.Ф., Хасанова С.Г., Мавзютов А.Р., Яковлев С.Г.
(г. Уфа, Россия)
- НЕЙРОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВЕГЕТАТИВНЫХ **285**
ДИСФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМИ И СЕРОЗНЫМИ
МЕНИНГИТАМИ В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ
Хасанова Л.А., Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Безручко С.А.,
Бушмелева Е.Ю., Чернобавская М.Н., Баренина О.И.
(г. Рязань, Россия)
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МИКРОСПОРИИ ГЛАДКОЙ КОЖИ И **287**
ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ В Г. УФЕ В 2012-2014 ГГ.
Хисматуллина З.Р., Мухамадеева О.Р., Кашаева А.И.,
Бакирова Р.С., Гриценко Д.Н.
(г. Уфа, Россия)
- ГОТОВНОСТЬ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СОЦИАЛЬНОЙ РАБОТЕ И **289**
СОЦИАЛЬНЫХ РАБОТНИКОВ К ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СИСТЕМЕ
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ЛЮДЯМ, ЖИВУЩИМ С
ВИЧ
Чернявская О.А. (г. Волгоград, Россия)
- МОДЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЗАБОЛЕВАНИЙ С **294**
МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПУТЯМИ ПЕРЕДАЧИ И ЕЕ ОЦЕНКА
Чумаченко Т.А., Чумаченко Д.И.
(г. Харьков, Украина)
- СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ **300**
РОЖИСТЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ
Шайбаков Д.Г., Хасанов А.Г., Закиров И.А. (г. Уфа, Россия)
- АКТУАЛЬНОСТЬ ТОКСОКАРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ **304**
БАШКОРТОСТАН
Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х., Галиева А.Т.,
Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г. (г. Уфа, Россия)

- ЭЛЕКТРОННЫЕ ДИДАКТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ, **307**
 ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ
 ДИСЦИПЛИНЫ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ИНФЕКЦИОННЫЕ
 БОЛЕЗНИ»
 Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А.,
 Бурганова А.Н., Галиева А.Т. Хасанова Г.М.
 (г. Уфа, Россия)
- НЕОБХОДИМОСТЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С **309**
 ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ТЕРРИТОРИИ
 РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТАСТАН
 Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Галиева А.Т.,
 Старостина В.И., Кутлугужина Ф.Г.
 (г. Уфа, Россия)
- МОРФОЛОГИЯ РЕГИОНАРНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА **311**
 ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ ПРИ КОРРЕКЦИИ
 СТАФИЛОКОККОВОЙ НЕЙРОИНФЕКЦИИ
 Шурина Н.А., Машак А.Н.
 (г. Новосибирск, Россия)
- ОПТИМИЗАЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАЛЬНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ **321**
 ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ
 Янбухтина З.Р., Азнабаев Б.М., Галимова Э.Ф., Мухамадеев Т.Р.
 (г. Уфа, Россия)
- ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОЦИНОЗА КИШЕЧНИКА И ТЕЧЕНИЯ **324**
 ИНВАЗИВНОГО ПРОЦЕССА
 Янгуразова З.А., Рашитова Г.С.
 (г. Уфа, Россия)
- ОРГАНИЗАЦИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ВИЧ- **329**
 ИНФЕКЦИИ СРЕДИ МОЛОДЕЖИ В РЕСПУБЛИКЕ
 БАШКОРТОСТАН
 Яппаров Р.Г., Габитова Г.Р., Сенькина Е.В.
 (г. Уфа, Россия)
- MECHANISMS OF TRANSPORT OF CYCLOSPORIN A ACROSS **334**
 LIVER CELLS- A REASON FOR CHOLESTASIS?
 Gert Fricker
 (г. Гейдельберг, Германия)

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТАНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ *FICUS* В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ШТАММА МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНОГО ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА **345**

Трухан М., Ткаченко Г., Буюн Л., Осадовский З., Сосновский Е., Гончаренко В., Прокопив А.

(г. Слупск, Польша; г. Киев, г. Львов, Украина)

ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ЛИСТЬЕВ *FICUS BENJAMINA* L. **354**

Трухан М., Ткаченко Г., Буюн Л., Осадовский З., Сосновский Е., Гончаренко В., Прокопив А.

(г. Слупск, Польша; г. Киев, г. Львов, Украина)

СОДЕРЖАНИЕ **361**

Научное издание

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ
АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ ИНФЕКТОЛОГИИ

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

12-14 апреля 2016 года
г. Уфа

Том 1

Ответственный редактор Г.М. Хасанова

Подписано в печать 11.04.2016 г. Формат 60x84/16.

Усл. печ. л. 21,62. Уч. изд. л. 22,78.

Тираж 200. Заказ 4.

*Отпечатано в редакционно-издательском отделе
Исследовательского центра
информационно-правовых технологий
при содействии ООО «Ника»
450005, РБ, г. Уфа, ул. 50 лет Октября, 24*