

ГЛОБАЛЬНАЯ СИТУАЦИЯ ПО ПОЛИОМИЕЛИТУ. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ВОЗ ПО ЛИКВИДАЦИИ ПОЛИОМИЕЛИТА

М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Н.Р. Розаева, В.А. Воротникова
Санкт-Петербургский научно-исследовательского института им. Пастера,
Санкт-Петербург

Global situation for poliomyelitis. Who strategy and tactics of global polio eradication

M.A. Bichurina, N.I. Romanenkova, N.R. Rozaeva, V.A. Vorotnikova
Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре описана эпидемическая ситуация по полиомиелиту в мире. Представлена стратегия и тактика Всемирной организации здравоохранения по реализации Программы глобальной ликвидации полиомиелита, изложены основные этапы выполнения этой программы. Показана многолетняя динамика заболеваемости полиомиелитом в мире и в отдельных регионах ВОЗ. Подробно освещены события, связанные с импортированием дикого полиовируса типа 1 в страны Европейского региона ВОЗ (Таджикистан, Туркмению, Казахстан, Российскую Федерацию), ранее сертифицированные как свободные от полиомиелита. Представлены данные о зафиксированных в ряде стран вспышках острых вялых параличей, обусловленных циркулирующими вакцинно-родственными полиовирусами. Описанные события создают серьезные проблемы на пути ликвидации полиомиелита в мире.

Ключевые слова: полиомиелит, ликвидация, эндемичные и неэндемичные страны, эпидемиологический надзор, вакцинация, полиовирусы.

Abstract. The review deals with the epidemic situation for poliomyelitis in the world. It describes the strategy and tactics of the World Health Organisation aimed at realisation of Global Polio Eradication Initiative and the main phases of the Initiative. The review shows the dynamics of poliomyelitis incidence over the years in the world and in different WHO regions. The events connected with the importation of wild poliovirus of type 1 to the countries of the WHO European region (Tajikistan, Turkmenistan, Kazakhstan and Russian Federation) which had been previously certified as polio free countries are treated in detail. The review also includes the data concerning the outbreaks of acute flaccid paralysis provoked by the circulating vaccine-derived polioviruses in certain countries. These events cause serious problems on the way of Global Polio eradication.

Key words: poliomyelitis, eradication, endemic and non-endemic countries, epidemiological surveillance, vaccination, polioviruses.

После успешной ликвидации натуральной оспы Всемирная организация здравоохранения в 1988 г. объявила Глобальную программу ликвидации полиомиелита.

Период эффективной борьбы человечества с полиомиелитом насчитывает около 50 лет, когда были созданы вакцины, изготовленные из инактивированных [64] и живых ослабленных [62, 63] вирусов полиомиелита. Широкое использование указанных вакцин в практике здравоохранения в 1955 – 1963 гг. [18, 20] позволило резко снизить заболеваемость полиомиелитом во всех странах, что явилось фундаментом для разработки и реализации программы ликвидации этой инфекции [3, 12, 29, 30].

13 мая 1988 г. на 41-й сессии Всемирной организации здравоохранения принята резолюция, в которой всем странам мира предлагалось координировать свои действия, чтобы добиться искоренения полиомиелита к концу 2000 г. [32, 34, 39]. В соответствии с

этой резолюцией мероприятия по ликвидации полиомиелита необходимо было организовать таким образом, чтобы усилить национальные программы иммунизации и способствовать развитию первичной медико-санитарной помощи [11]. В 1989 г. на 42-й сессии Всемирной организации здравоохранения утверждён Генеральный план действий по глобальной ликвидации полиомиелита [4, 5, 32].

Для достижения цели ликвидации полиомиелита Всемирная организация здравоохранения рекомендовала применение следующих основных подходов [10, 11]:

1. Поддержание на высоком уровне (не менее 95%) охвата прививками против полиомиелита, прежде всего в группе детей первого года жизни.

2. Проведение кампаний массовых прививок – «Национальных дней иммунизации» (НДИ) в эндемичных или бывших эндемичными до недавнего времени странах. Такие прививочные кампании

необходимо организовать в короткие сроки (в течение 2–6 дней) и добиваться высокого уровня охвата прививками. Это мероприятие должно быть проведено в масштабах всей страны, минимум два раза с интервалом 4–6 недель; целевая группа детей, подлежащих прививкам, зависит от эпидемической ситуации, как правило, это дети в возрасте до 5 лет.

3. Организация «подчищающей иммунизации» на территориях высокого риска, где имеет место циркуляция диких полиовирусов. При этом рекомендовано проводить два тура иммунизации с интервалом 4–6 недель; целевая группа детей для «подчищающей иммунизации» определяется в зависимости от эпидемической ситуации, как правило, это возрастные группы, в которых регистрируется заболеваемость полиомиелитом, или группы, которые были недостаточно хорошо привиты в прошлом.

4. Совершенствование качества эпидемиологического надзора за острыми вялыми параличами, с учетом стандарта, рекомендованного Глобальной комиссией по сертификации ликвидации полиомиелита (выявление минимум 1 случая острого вялого паралича (ОВП) в расчёте на 100 000 детей в возрасте до 14 лет). Цель надзора за заболеваниями с синдромом ОВП — выявление клинических случаев, подозрительных на полиомиелит, своевременное обследование больных в вирусологических лабораториях, аккредитованных ВОЗ, обоснование и организация профилактических мероприятий; основой системы надзора является использование стандартного определения случая ОВП [38].

Вирусологические исследования материала от больных полиомиелитом и ОВП осуществляют только аккредитованные ВОЗ вирусологические лаборатории, входящие в Глобальную лабораторную сеть ВОЗ по диагностике полиомиелита, которая включает национальные и субнациональные (для ряда стран), региональные (в регионах ВОЗ) и глобальные лаборатории. Эти лаборатории осуществляют в соответствии с их уровнем выделение и идентификацию полиовирусов, их внутритиповую дифференциацию и молекулярно-генетическую характеристику. Семь лабораторий из сети ВОЗ образуют лабораторную сеть Российской Федерации по диагностике полиомиелита [7].

Внедрение рекомендованных подходов в странах Европейского региона ВОЗ оказало значительное влияние на динамику заболеваемости полиомиелитом [31, 38, 58]. Анализ тенденций развития эпидемического процесса в регионе убедительно показал, что после 1995 г. отмечалось неуклонное снижение количества зарегистрированных случаев заболевания и сокращение числа эндемичных территорий. В 1989 г. в Европейском регионе было 18 стран, эндемичных по полиомиелиту, в 1998 г. — 1 страна.

В октябре 1997 г. в Турции, в провинции Мардин, установлен очаг циркуляции диких полиовирусов. Организация массовых прививок (НДИ весной 1998 г. и «подчищающая иммунизация» осенью 1998 г.) способствовала полному прекращению циркуляции диких полиовирусов в этом очаге полиомиелита в Европейском регионе ВОЗ.

Циркуляция диких полиовирусов была прекращена в трех из шести географических регионах ВОЗ — к 1994 г. в Американском регионе [22, 23, 59], к 2000 г. в Западно-Тихоокеанском и Европейском регионах [25, 41, 42]. В Копенгагене 21 июня 2002 г. на основании данных, представленных Национальными сертификационными комитетами 51 государства региона, Европейская региональная комиссия по сертификации пришла к заключению о том, что передача эндемичного дикого полиовируса прервана во всех странах региона, и Европейский регион объявлен свободным от полиомиелита [15, 16, 17, 25].

Большая работа, проведенная под руководством ВОЗ, способствовала существенному снижению заболеваемости полиомиелитом в мире. Так, в 1988 г. было 125 эндемичных стран, в которых регистрировалось 350 000 случаев заболеваний, что составило примерно 1000 новых случаев в день, при этом летальность колебалась от 5 до 10%. В 2005 г. диагностировано 1979 заболеваний в 16 странах (рис. 1.).



Рис. 1. Успехи Глобальной программы ликвидации полиомиелита к 2005 г. (данные ВОЗ)

Дикий полиовирус серотипа 2 не выявляется в мире с октября 1999 г., постепенно сокращается количество выделяемых вариантов диких полиовирусов, это свидетельствует о снижении интенсивности их циркуляции. Вместе с тем, в настоящее время стало очевидно, что проблема ликвидации инфекции оказалась значительно сложнее, чем это представлялось вначале.

В 2003 г. в мире было выявлено наименьшее число (784) случаев полиомиелита, которые регистрировались в 15 странах, из них эндемичными оставались 6 стран (Индия, Пакистан, Афганистан, Нигерия, Нигер, Египет), на долю которых приходилось 732 случая — 93,4% от общего количества диагностированных заболеваний [47].

В то же время 2003 г. характеризовался началом массового импортирования дикого полиовируса из Нигерии в соседние страны Западной Африки (Республика Чад, Камерун, Того, Бенин и другие). В конце 2003 г. в Нигерии, в штате Кано мероприятия по иммунизации против полиомиелита были прекращены по причине необоснованных слухов об опасности полиомиелитной вакцины. В результате прекращения иммунизации в штате Кано и неоптимального качества работы по ликвидации полиомиелита в других северных штатах болезнь быстро распространилась по Нигерии, к середине сентября 2004 г. было зарегистрировано более 500 случаев полиомиелита. Инфекция была импортирована во многие страны Африки, в которых последние случаи полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, были зарегистрированы в 2000 г. (рис. 2.).

В связи с этим в 2004–2005 гг. увеличилось количество выявленных больных полиомиелитом (1255 и 1979 соответственно). В 2005 г. имел место перенос дикого вируса полиомиелита из одного континента на другой [46, 48]: из Индии в Анголу, из Саудовской Аравии в Индонезию (рис. 3.).

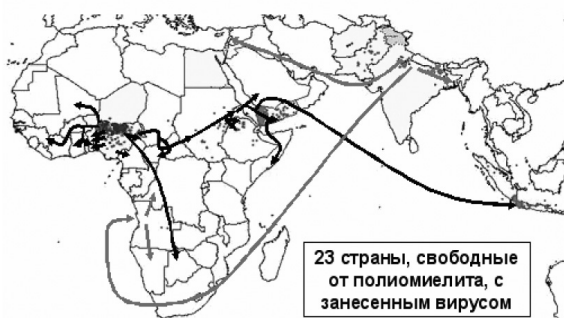


Рис. 2. Международное распространение полиомиелита из эндемичных стран в свободные от инфекции страны, 2003–2006 гг. (данные ВОЗ)

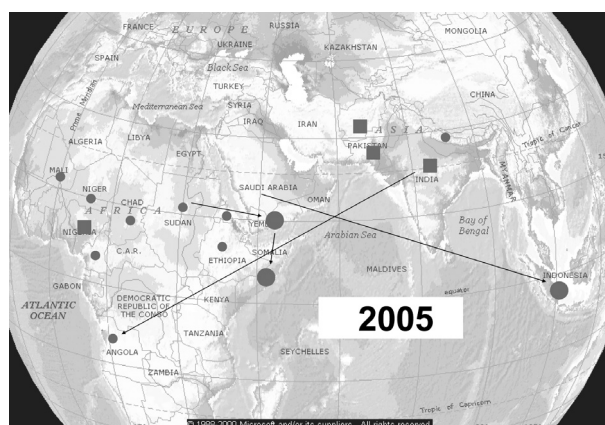


Рис. 3. Межконтинентальный перенос дикого вируса полиомиелита в 2005 г. (данные ВОЗ)

В 2005 г. количество больных полиомиелитом в 11 неэндемичных странах (1036 случаев) превысило число заболеваний, выявленных в 5 странах (Нигерия, Индия, Пакистан, Нигер, Афганистан), которые оставались эндемичными (943 случая).

В 2006 г. полиомиелит, вызванный диким полиовирусом, зарегистрирован в 17 странах мира. Общее количество выявленных больных достигло 1997 человек [49], из них в эндемичных странах — 1869 случаев (93,6%), в неэндемичных странах — 128 (6,4%). Эти данные свидетельствуют о том, что вспышки, начавшиеся в 2005 г. в неэндемичных странах, были купированы либо взяты под контроль. Случаи завоза полиовируса в такие страны, как Иран, Сирия, сектор Газа, Ливан, Саудовская Аравия, Оман не имели дальнейшего распространения. Это может быть обусловлено высоким уровнем популяционного иммунитета, высокой эффективностью эпидемиологического надзора за ОВП, своевременным выявлением заболеваний и принятием необходимых мер. Представленные данные свидетельствуют о том, что надлежащее реагирование может остановить вспышки в случае завоза инфекции на территории, свободные от полиомиелита.

В 2007 г. отмечено незначительное снижение заболеваемости полиомиелитом, в мире зарегистрировано 1315 случаев в 12 странах [21, 50, 51]. В четырех эндемичных по полиомиелиту странах (Индия, Нигерия, Пакистан, Афганистан) выявлено около 92% всех больных. Наибольшее число случаев было диагностировано в Индии. В Нигерии имело место улучшение эпидемической ситуации, количество выявленных больных (286 человек) приблизилось к показателю 2002 г. (202 случая). В 2007 г., по сравнению с 2006 г., уменьшилось число неэндемичных стран (12) и зарегистрированных в них заболеваний (107).

В 2008 и 2009 гг. количество выявленных случаев полиомиелита в мире оставалось стабильным и составляло 1651 и 1604 соответственно [52, 53]. Распределение заболеваний паралистическим полиомиелитом по странам представлено в таблице (табл. 1.)

В 2008 г. среди эндемичных стран выделялась Нигерия, в которой было зарегистрировано 53% от общего числа заболеваний в эндемичных странах (798 случаев из 1505). В 2009 г. наибольшее количество больных выявлено в Индии (741), что составило 59% от числа случаев, диагностированных в эндемичных странах.

Среди неэндемичных стран следует отметить такие страны, как Демократическая Республика Конго, Чад, Судан и Ангола, в которых трансмиссия диких полиовирусов была восстановлена в 2003–2006 гг. после ее отсутствия в течение нескольких предыдущих лет, и циркуляция диких по-

лиовирусов продолжалась в 2008 и 2009 гг. В ряде стран — Гвинея, Кения, Мавритания, Сьерра Леоне — случаи полиомиелита зарегистрированы в 2009 г. при отсутствии заболеваний в 2008 г. Скоординированный ответ на вспышки полиомиелита после импортирования диких полиовирусов — синхронизированная вакцинация ОПВ в странах Африканского рога (Судан, Кения, Уганда, Эфиопия) в марте — июне 2009 г. и Западной Африки

Таблица 1

Регистрация полиомиелита, вызванного дикими полиовирусами, в мире в 2008–2009 гг.

№ п/п	Страны	Число случаев полиомиелита	
		2008 г.	2009 г.
1	Пакистан	117	89
2	Индия	559	741
3	Нигерия	798	388
4	Афганистан	31	38
Всего: — число эндемичных стран		4	4
— число случаев		1505	1256
5	Демократическая Республика Конго	5	3
6	Чад	37	64
7	Ангола	29	29
8	Судан	26	45
9	Нигер	12	15
10	Мали	1	2
11	Кения	0	19
12	Гвинея	0	42
13	Либерия	0	11
14	Мавритания	0	13
15	Сьерра Леоне	0	11
16	Буркина Фасо	6	15
17	Бенин	4	20
18	Бурунди	6	2
19	Центрально-Африканская Республика	3	14
20	Берег Слоновой Кости	1	26
21	Камерун	0	3
22	Уганда	0	8
23	Того	3	6
24	Гана	8	0
25	Непал	6	0
26	Эфиопия	3	0
Всего — число неэндемичных стран		14	19
— число случаев		146	348
Итого — число стран		18	23
— число случаев		1651	1604

29 мая — 2 июня 2009 г. постепенно привели к прекращению этих вспышек.

Данные ВОЗ о распространении заболеваний паралитическим полиомиелитом, вызванным дикими полиовирусами, в мире в 2010 г. [54, 55] свидетельствуют о сохраняющейся актуальности проблемы полиомиелита (табл. 2).

Таблица 2

Регистрация полиомиелита, вызванного дикими полиовирусами, в мире в 2010 г.

№ п/п	Страны	Число случаев полиомиелита
1	Пакистан	142
2	Индия	42
3	Нигерия	19
4	Афганистан	24
Всего: — число эндемичных стран		4
— число случаев		227
5	Таджикистан	458
6	Российская Федерация	14
7	Туркмения	3
8	Казахстан	1
9	Конго	50
10	Мавритания	5
11	Сьерра Леоне	1
12	Демократическая Республика Конго	94
13	Чад	19
14	Нигер	2
15	Мали	4
16	Сенегал	18
17	Либерия	2
18	Ангола	32
19	Уганда	4
20	Непал	6
Всего — число неэндемичных стран		16
— число случаев		713
Итого — число стран		20
— число случаев		940
— число случаев WPV1		856
— число случаев WPV3		84

В 2010 г. произошло импортирование дикого полиовируса типа 1 в Европейский регион ВОЗ. В Таджикистане зафиксирована крупная вспышка полиомиелита. Число случаев полиомиелита в Таджикистане составило 49% от числа случаев, связанных с диким полиовирусом типа 1 в мире (458 из 940).

Последние случаи полиомиелита в Таджикистане были зарегистрированы в 1994 г. В 2002 г. Таджикистан вместе со всем Европейским регионом

ВОЗ был сертифицирован на отсутствие циркуляции диких вирусов полиомиелита. Однако в апреле 2010 г. в Таджикистане были декларированы первые случаи полиомиелита, вызванные диким полиовирусом серотипа 1. На 19 января 2011 г. по данным ВОЗ [54], в стране официально зарегистрировано 712 случаев ОВП, из них 458 случаев паралитического полиомиелита лабораторно подтверждены как заболевания, вызванные диким полиовирусом типа 1 (рис. 4).



Рис. 4. Распределение случаев ОВП и лабораторно подтвержденных случаев полиомиелита в Таджикистане в 2010 г. (данные ВОЗ)

Подтвержденные случаи паралитического полиомиелита были выявлены в 35 из 61 административно-территориальных единиц, которые включали 58 районов и 3 города — Душанбе, Курган-Тюбе и Худжанд. Дети до 1 года составили 19%, дети 1–5 лет — 49% от числа заболевших. На детей 6–14 лет пришлось 19%, на лиц 15 лет и старше — 12% от всех лабораторно подтвержденных случаев полиомиелита. Необходимо отметить, что имели место летальные исходы инфекции — 29 случаев из 458 лабораторно подтвержденных (6,3%). Последний случай полиомиелита, вызванного диким полиовирусом серотипа 1, зафиксирован в Таджикистане 4 июля 2010 г. [69].

Более чем в половине лабораторно подтвержденных случаев полиомиелита отсутствовали сведения о вакцинации. Сложившаяся ситуация свидетельствовала о грубых нарушениях в проведении вакцинации детей против полиомиелита на протяжении ряда лет и о низком качестве надзора за полиомиелитом и ОВП.

Дикий полиовирус типа 1 был импортирован в Таджикистан из Индии. Выявлено филогенетическое родство дикого полиовируса серотипа 1, вызвавшего вспышку в Таджикистане, и полиовирусов, циркулирующих в Северной Индии, показано, что имело место единичное импортирование дикого полиовируса. Распространение инфекции и вовлечение во вспышку большого числа больных ста-

ло возможным в связи с недостаточным уровнем коллективного иммунитета населения страны. Эти события еще раз доказывают, что пока существует циркуляция дикого вируса полиомиелита в мире, никто не может исключить возможность завоза дикого полиовируса на территории, свободные от полиомиелита. Гарантировать отсутствие возможности повторения событий, происходящих в Таджикистане, может только поддержание высокого уровня охвата вакцинацией против полиомиелита и обеспечение высокого качества эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом и ОВП. Для прекращения вспышки в Таджикистане были проведены 6 раундов Национальных дней иммунизации, сначала 4 раунда моновакциной ОПВ типа 1, а затем 2 раунда трёхкомпонентной ОПВ. В дальнейшем необходимо сохранение и расширение (по потребности) масштабов дополнительного вирусологического надзора за полиовирусами, обеспечение надлежащих ответных мер в случае завоза дикого полиовируса или выявления циркулирующих вакцинно-родственных полиовирусов (ВРПВ) и обеспечение надлежащего объема финансовых и кадровых ресурсов.

Также в 2010 г. в Туркмении было зарегистрировано 3 случая полиомиелита, вызванных диким полиовирусом типа 1. Подтвержденные случаи у детей в возрасте 2, 11 и 13 лет имели место в 2 районах (Беик Туркменбаши и Койтендаг) провинции Лебап, граничащей с Узбекистаном. Последний случай подтвержденного полиомиелита зарегистрирован 28 июля 2010 г. [69].

В Казахстане имел место 1 случай подтвержденного выделением дикого полиовируса типа 1 полиомиелита с началом паралитических проявлений 12 августа 2010 г. Подтвержденный случай был зарегистрирован в Сарыагачском районе Южно-Казахстанской области [69].

Дикие полиовирусы серотипа 1 были импортированы из Таджикистана на территорию Российской Федерации, которая была сертифицирована в 2002 г. как страна, свободная от полиомиелита в составе Европейского региона ВОЗ [2, 12]. Лабораторно подтверждено выделением дикого полиовируса 14 случаев полиомиелита. Заболевания, зарегистрированные в мае, июне и в начале июля в Москве, Екатеринбурге, Челябинске, Магнитогорске, Иркутске и Хабаровске, выявлены у взрослых иностранных граждан, прибывших из Таджикистана и Узбекистана, а также у детей, прибывших из Таджикистана или имевших контакты с другими детьми, прибывшими из Таджикистана и Узбекистана. Также в июле, августе и сентябре зарегистрированы случаи полиомиелита у детей в Республике Дагестан и в Чеченской Республике. В этих случаях установлены контакты с цыганской общиной, а также местная передача инфекции.

Последний случай паралитического полиомиелита зафиксирован у ребёнка 14 месяцев — 25 сентября 2010 г. [69].

Импортирование дикого полиовируса типа 1 из Таджикистана в Российскую Федерацию потребовало усиления мероприятий по предупреждению распространения дикого полиовируса на территории России. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека был издан ряд постановлений, распоряжений и писем по этому вопросу.

В пунктах пропуска был усилен санитарно-карантинный контроль состояния здоровья пассажиров, прибывающих из Республики Таджикистан. За 4 месяца в РФ прибыло около 260 тысяч граждан Республики Таджикистан, из них более 12 тысяч детей до 15 лет. Был введен временный запрет на въезд в Россию детей до 6 лет — граждан Таджикистана (до завершения массовой туровой иммунизации). В аэропортах была организована вакцинация оральной полиомиелитной вакциной детей до 15 лет, прибывающих из Таджикистана, всего в пунктах пропуска было вакцинировано 5310 человек. Было организовано выявление, вирусологическое обследование и вакцинация ранее прибывших и проживающих на территории Российской Федерации граждан Республики Таджикистан. В вирусологической лаборатории Санкт-Петербургского регионального центра по эпидемиологическому надзору за полиомиелитом и ОВП было обследовано вирусологическим методом на наличие полиовирусов более 140 детей, прибывших из Таджикистана.

Были приняты меры по усилению контроля за своевременностью и полнотой охвата иммунизацией детей — граждан РФ в декретированные сроки и достоверностью иммунизации, проводилась дополнительная вакцинация против полиомиелита российских детей по эпидемическим показаниям. Были пересмотрены медицинские отводы от профилактических прививок против полиомиелита и проведена иммунизация непривитых детей. Был усилен надзор за полиомиелитом и ОВП, а также за объектами окружающей среды. Была проведена дополнительная подготовка персонала лечебно-профилактических организаций по вопросам профилактики, клиники, диагностики и профилактики полиомиелита.

В Северо-Кавказском и Южном федеральных округах (13 субъектов Российской Федерации) была проведена дополнительная иммунизация против полиомиелита в два тура — в ноябре и декабре 2010 г., привито более 2,3 млн детей.

В 2010 г. произошло импортирование дикого полиовируса типа 1 в Республику Конго, что вызвало крупную вспышку паралитического полиомиелита, выявлено около 400 случаев заболевания, из

которых 169 закончились летальным исходом [24, 55]. Большая часть случаев заболевания и смерти произошла среди лиц старше 15 лет. Большинство случаев полиомиелита было зарегистрировано в портовом городе Пуэнт Нуар. В предшествующий период последний случай эндемичного полиомиелита в этой стране был зарегистрирован в 2000 г. Лабораторно подтверждено 50 случаев полиомиелита. С помощью секвенирования генома показано, что вспышка вызвана диким полиовирусом типа 1, наиболее близким дикому полиовирусу, циркулирующему в соседней Анголе. Проведена иммунизация с использованием бивалентной ОПВ.

В Демократической Республике Конго в 2010 г. было зафиксировано 94 случая заболевания, вызванного диким полиовирусом типа 1 [55]. Дополнительная иммунизация проведена сначала моно-вакциной ОПВ типа 1, а затем трёхкомпонентной ОПВ.

В начале XXI в. на пути ликвидации инфекции возникла еще одна проблема. В ряде стран были зарегистрированы вспышки заболеваний с явлениями ОВП (табл. 3), обусловленные циркулирующими вакцинно-родственными полиовирусами [27, 28, 36, 37, 45, 66, 71]. Согласно определению ВОЗ, вакцинно-родственные полиовирусы (ВРПВ) представляют собой штаммы вакцинного происхождения, значительно дивергировавшие от вакцинных предков и имеющие 1% или более нуклеотидных отличий от родительских вакцинных штаммов, выявленных при полном секвенировании участка генома VP1.

Первая из описанных вспышек полиомиелита, связанных с ВРПВ серотипа 1, произошла на острове Гаити. В Доминиканской Республике в период с июля 2000 г. по май 2001 г. было зарегистрировано 78 случаев ОВП, в Республике Гаити с августа 2000 г. по май 2001 г. зарегистрирован 21 случай ОВП. В этих странах у больных и контактных были обнаружены полиовирусы типа 1 (21 штамм), которые имели от 1,9% до 2,6% нуклеотидных замен и являлись штаммами рекомбинантов полиовируса и неполиомиелитного энтеровируса [35]. Циркуляция вакцинно-родственных полиовирусов, которые приобрели нейровирулентность и способность к распространению, свойственные диким полиовирусам, в Республике Гаити и некоторых районах Доминиканской Республики происходила среди населения с низким уровнем охвата вакцинацией против полиомиелита. По данным ВОЗ, в Республике Гаити с 1992 г. по 1997 г. охват прививками снизился до 30% и оставался ниже 60% в 2000 г. В Доминиканской Республике уровень охвата тремя дозами ОПВ составлял в 1993—2000 гг. от 72% до 84%, однако в группах населения, среди которого наблюдалась вспышка ОВП, охват был низким

Таблица 3

Выделение циркулирующих вакцинно-родственных полиовирусов в мире в 2000–2010 гг.

Страны	Тип ПВ	Число штаммов, выделенных по годам							
		2000 – 2001	2002 – 2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Афганистан	ПВ2								4
Нигерия	ПВ2			1	21	68	63	153	19
Демократическая Республика Конго	ПВ2						14	4	13
Нигер	ПВ2				2				1
Эфиопия	ПВ3							1	5
Индия	ПВ2							15	1
Сомали	ПВ2						1	4	
Гвинея	ПВ2							1	
Эфиопия	ПВ2						3	1	
Бирма	ПВ1				1	4			
Камбоджа	ПВ3			1	1				
Индонезия	ПВ1			46					
Мадагаскар	ПВ2	1	4	3					
Китай	ПВ1		2						
Филиппины	ПВ1	3							
Республика Гаити и Доминиканская Республика	ПВ1	21							
Всего		25	6	51	25	72	81	181	43

(20% – 30%). За последние перед вспышкой ВРПВ 5 лет ни в одной из этих двух стран не проводились НДИ.

В 2001 г. вспышка острых вялых параличей произошла на Филиппинах. С марта по июль 2001 г. было зарегистрировано три случая заболевания, причиной которых послужили ВРПВ, принадлежащие к типу 1. Секвенирование генома выделенных от детей штаммов полиовирусов показало, что они имели 3% различий в нуклеотидных последовательностях с родительским штаммом Сэбина на участке генома VP1. Большое число накопленных точечных мутаций свидетельствовало о циркуляции этих ВРПВ с 1998 г. в плотно населенных районах с низким уровнем охвата вакцинацией. Все три изолята полиовирусов представляли собой рекомбинанты полиовируса и неполиомиелитного энтеровируса [65, 68].

В 2002 г. на острове Мадагаскар была зафиксирована вспышка ОВП, связанная с вакцинно-родственными полиовирусами типа 2 [43, 56, 61]. В юго-восточной провинции Республики Мадагаскар заболели пятеро детей, которые были неадекватно привиты против полиомиелита. Выделенные от больных детей полиовирусы представляли собой штаммы рекомбинанты вакцин-

ного полиовируса типа 2 и неполиомиелитного энтеровируса, принадлежащего к энтеровирусам группы С. Результаты секвенирования генома, выявившие 2,5% нуклеотидных замен, привели к заключению о том, что эти ВРПВ длительно циркулировали среди населения с низким уровнем охвата вакцинацией около двух лет. Одновременно происходила интенсивная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов группы С. В апреле и мае 2005 г. ВРПВ типа 3 были выделены от больного паралитическим полиомиелитом (невакцинированный ребенок 2 лет) и нескольких контактных лиц, проживающих в том же поселении в юго-западной провинции Мадагаскара, где охват вакцинацией был низким.

В 2005 г. в Индонезии, наряду с циркуляцией дикого полиовируса серотипа 1, импортированного из стран Африканского региона, было зарегистрировано 46 случаев ОВП, связанных с циркулирующими вакцинно-родственными полиовирусами типа 1.

Доказательства длительной циркуляции ВРПВ типа 2 были ретроспективно получены в Египте. Согласно расчетам, эти штаммы циркулировали в течение 10 лет с 1983 по 1993 г. и вызвали 32 зарегистрированных случая ОВП [71].

С 2006 по 2010 г. в Нигерии было зарегистрировано более 300 случаев полиомиелита, связанных со штаммами ВРПВ типа 2. В настоящее время Нигерия является единственной страной в мире, где дети страдают от паралитического полиомиелита, вызванного тремя серотипами полиовируса, включая тип 2 (дикие полиовирусы типа 2 были ликвидированы 10 лет назад).

Анализ описанных выше вспышек, вызванных вакцинно-родственными полиовирусами, показал, что основным фактором риска является снижение уровня охвата плановыми прививками против полиомиелита детского населения в этих странах. Данными ряда авторов также показана возможность длительной персистенции и циркуляции вакцинно-родственных штаммов полиовирусов среди детского населения с высоким уровнем охвата вакцинацией ОПВ [26, 60].

По данным ВОЗ, в странах, остающихся эндемичными по полиомиелиту, имеются трудности, препятствующие достижению цели ликвидации инфекции. К их числу относятся активные военные действия и строгие ограничения на передвижение по территории (Афганистан), интенсивная миграция населения, невозможность проведения надежного мониторинга на местах, отсутствие поддержки со стороны неправительственных организаций, а также разрозненные мероприятия по проведению иммунизации с низким охватом детей прививками, связанным с религиозными и национальными традициями.

Возникают новые инициативы и подходы, способствующие улучшению ситуации. План действий премьер-министра Пакистана и Национального органа по контролю за полиомиелитом, вступивший в силу в 2009 г., обеспечивает проверку данных иммунизации во всех районах страны путем использования отпечатков пальцев при вакцинации. В Афганистане с 2009 г. используется новый подход — возобновление «дней спокойствия» на период иммунизации против полиомиелита.

Продолжаются научные исследования, используются инновационные технологии. Используемые с 2005 г. моновалентные вакцины к типу 1 и типу 3 полиовирусов обеспечивают более высокие уровни сероконверсии к соответствующим серотипам по сравнению с трехкомпонентной вакциной. С декабря 2009 г. стала применяться бивалентная вакцина к типам 1 и 3 полиовирусов, не уступающая по иммуногенности моновалентным вакцинам. Тем не менее, при осуществлении дополнительной иммунизации с целью купирования

вспышек полиомиелита после нескольких туров вакцинации с помощью соответствующих моновалентных вакцин необходимо проводить несколько туров вакцинации трехкомпонентной вакциной во избежание формирования вакцинно-родственных полиовирусов типа 2 в отсутствии моновалентной вакцины к полиовирусу серотипа 2.

Программа глобальной ликвидации полиомиелита стала образцом самого масштабного партнерства государственного и частного секторов для скоординированного на международном уровне достижения цели в сфере общественного здравоохранения. Крупнейшими партнерами, поддержавшими инициативу Всемирной организации здравоохранения по ликвидации полиомиелита стали Rotary International, US Centers for Disease Control and Prevention, UNICEF, Bill & Melinda Gates Foundation. В работе по ликвидации полиомиелита в мире приняли участие 200 стран, территорий и регионов, 20 миллионов волонтеров, более 10 миллиардов доз вакцины было использовано для иммунизации детей в мире с 2000 по 2010 г.

Исходя из ситуации 2007 г., ВОЗ прогнозировала этапы искоренения полиомиелита с учетом приоритетных направлений деятельности. На этапе ликвидации и сертификации с 2007 по 2010 г. предполагалось остановить циркуляцию дикого полиовируса, провести сертификацию ликвидации полиомиелита, осуществить контейнмент диких полиовирусов, создать запас моновалентных оральных вакцин на основе трех серотипов полиовирусов. В течение следующего этапа с 2011 по 2013 г. планировалось прекратить использование трехкомпонентной ОПВ [1, 6, 8, 17, 29, 65, 68], осуществлять контейнмент вакцинных полиовирусов Сэбина, подтвердить отсутствие циркулирующих ВРПВ. На заключительном этапе, начиная с 2014 г., на основе имеющегося запаса вакцин, рекомендовано продолжать качественный надзор за ОВП и мероприятия по контейнменту. Однако реальное развитие событий показало, что прогнозируемые временные сроки этапов ликвидации полиомиелита сдвигаются, несмотря на то, что была проделана огромная работа и результаты ее очевидны [14, 24].

Несмотря на несомненную необходимость дальнейшего напряженного труда по глобальной ликвидации полиомиелита, достигнутые успехи позволяют смотреть в будущее с оптимизмом и считать реально достижимой конечную цель этих усилий — МИР БЕЗ ПОЛИОМИЕЛИТА.

Выражаем благодарность сотрудникам Европейского бюро ВОЗ за предоставленную возможность использования данных и материалов Всемирной организации здравоохранения.

Литература

1. Бектимиров, Т.А. Стратегия контроля над полиомиелитом в постэрадикационном периоде / Т.А. Бектимиров // *Вакцинация*. — 2002. — № 6 (24). — С. 6—7.
2. Бичурина, М.А. Итоги сертификации ликвидации полиомиелита на территориях Северо-Западного федерального округа России: аналитический обзор / М.А. Бичурина, Л.В. Лялина, Н.И. Романенкова. — СПб., 2003. — 80 с.
3. Гендон, Ю.З. Прекращение циркуляции диких штаммов вируса полиомиелита как принципиальное условие сертификации искоренения полиомиелита / Ю.З. Гендон // *Материалы научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова «Актуальные проблемы медицинской вирусологии»*. — М., 1999. — С. 18.
4. Глобальная ликвидация полиомиелита. Отчет о пятом совещании Глобальной технической консультативной группы по ликвидации полиомиелита. — Женева, 2000. — 40 с.
5. Глобальный план действий для обеспечения безопасного лабораторного хранения диких полиовирусов. — Женева, 2000. — 41 с.
6. Документация, представляемая страной для сертификации ликвидации полиомиелита : практическое руководство. — Копенгаген, 2000. — 43 с.
7. Иванова, О.Е. Национальная лабораторная сеть Российской Федерации по диагностике полиомиелита и ее роль в выполнении программы ВОЗ по ликвидации полиомиелита / О.Е. Иванова, Т.П. Еремеева // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2003. — № 1. — С. 26—30.
8. Иванова, О.Е. Приоритетные направления вирусологического обеспечения надзора за полиомиелитом и полиовирусом в Российской Федерации в постсертификационный период / О.Е. Иванова [и др.] // *Материалы Четвертой международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями»*. — СПб., 2008. — С. 13.
9. Новые полиовирусные вакцины для использования после ликвидации полиомиелита. — Женева, ВОЗ, 2000. — 21 с.
10. Облапенко, Г. Ликвидация полиомиелита в Европейском регионе ВОЗ: состояние, успехи и проблемы, 1988—1998 гг. / Г. Облапенко, S. Wassilak S, Г. Липская // *Материалы Второй международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями»*. — СПб., 1998. — С. 5—7.
11. Облапенко, Г.П. Ликвидация полиомиелита в Европе : актовая речь к 80-летию Санкт-Петербургского Института Пастера / Г.П. Облапенко. — СПб., 2003. — 52 с.
12. Проблемы ликвидации полиомиелита: монография / Г.Г. Онищенко [и др.]. — СПб., 2008. — 304 с.
13. Расширенная программа иммунизации в 1990—1992 гг. Анализ ситуации, достигнутые успехи и имеющиеся проблемы. — Копенгаген: ВОЗ, 1993. — 25 с.
14. Сейбиль, В.Б. Дикий вирус полиомиелита в Европейском регионе ликвидирован, но полиомиелит в мире еще не побежден / В.Б. Сейбиль [и др.] // *Информационный бюллетень «Здоровье населения и среда обитания»*. — М., 2002. — № 9 (114). — С. 4—8.
15. Сергиев, В.П. Перспективы сертификации ликвидации полиомиелита в Российской Федерации / В.П. Сергиев, С.И. Иванов, Л.Г. Михайлова // *Вакцинация*. — 2001. — № 1 (13). — С. 8—9.
16. Сергиев, В.П. Ликвидация полиомиелита в Европейском регионе ВОЗ / В.П. Сергиев // *Вакцинация*. — 2002. — № 6 (24). — С. 2.
17. Сертификация ликвидации полиомиелита. Пятнадцатое совещание Европейской региональной комиссии по сертификации. — Копенгаген, 2002. — 146 с.
18. Смородинцев, А.А. Иммунопрофилактика детских вирусных инфекций : актовая речь / А.А. Смородинцев. — Л., 1979. — 36 с.
19. Таточенко, В.К. Тактика вакцинации против полиомиелита после его ликвидации в мире / В.К. Таточенко // *Материалы Третьей международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями»*. — СПб., 2003. — С. 46.
20. Чумаков, М.П. Некоторые итоги работ по массовой иммунизации населения Советского Союза против полиомиелита живой вакциной из штаммов Альберта Б. Сэбина / М.П. Чумаков [и др.] // *Полиомиелитная пероральная живая вакцина*. — М., 1961. — С. 12—26.
21. Andrew, J.S. Imported case of poliomyelitis, Melbourne, Australia, 2007 / J.S. Andrew [et al.] // *Emerging infectious diseases*. — 2009. — V. 15, № 1. — P. 63—65.
22. Andrus, J.K. The surveillance challenge: final stages of eradication of poliomyelitis in the Americas / J.K. Andrus, C.A. de Quadros, J.M. Olivé // *Morbidity and Mortality Wkly Rep.* — 1992. — V. 41 (SS-1). — P. 21—26.
23. Andrus, J.K. Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989—1991 / J.K. Andrus [et al.] // *Bull. World Health Org.* — 1995. — V. 73. — P. 33—40.
24. Antona, D. L'eradication de la poliomyelite: ou en est on en 2010? / D. Antona, N. Guerin // *Bulletin epidemiologique hebdomadaire*. — 2010. — № 48. — P. 489—493.
25. Certification of poliomyelitis eradication — European Region // *Morbidity and Mortality Wkly Rep.* — 2002. — V. 51. — P. 572—574.
26. Cherkasova, E.A. Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into the natural evolution of oral polio vaccine / E.A. Cherkasova [et al.] // *J. Virol.* — 2005. — V. 79. — P. 1062—1070.
27. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus — Egypt, 1982—1993 // *Morbidity and Mortality Wkly Rep.* — 2001. — V. 50. — P. 41—42, 51.
28. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus. Egypt // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2001. — V. 76, № 4. — P. 27—29.
29. Dowdle, W. The principles of disease elimination and eradication / W. Dowdle // *Global disease elimination and eradication as public health strategies. Bull. WHO.* — 1998. — V. 76 (Suppl. 2). — P. 22—25.
30. Dowdle, W. Poliomyelitis eradication / W. Dowdle [et al.] // *Virus Res.* — 1999. — V. 62, № 2. — P. 185—192.
31. Fine, P. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the Global poliomyelitis eradication initiative / P. Fine, I. Carneiro // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — V. 150, № 10. — P. 1001—1021.
32. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000 // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 1998. — V. 63, № 22. — P. 161—162.
33. Global polio eradication initiative, progress 2001. — Geneva: WHO, 2002. — P. 15—16.
34. Hull, H.F. Perspectives from the global poliomyelitis eradication initiative. Global disease elimination and eradication as public health strategies / H.F. Hull [et al.] // *Bull. WHO.* — 1998. — V. 76 (Suppl. 2). — P. 42—46.
35. Kew, O.M. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus / O.M. Kew [et al.] // *Science*. — 2002. — V. 296. — P. 356—359.
36. Kew, O.M. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge / O.M. Kew [et al.] // *Bull. WHO.* — 2004. — V. 82, № 1. — P. 10—23.
37. Kew, O.M. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication / O.M. Kew [et al.] // *Ann. Rev. Microbiol.* — 2005. — V. 59. — P. 587—635.
38. Laboratory support for activities aimed at the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Plan of Action (WHO/EPI/GEN/95). — Geneva: WHO, 1995. — 15 p.

39. Melgaard, B. Disease eradication and health systems development / B. Melgaard [et al.] // Global disease elimination and eradication as public health strategies. — Bull. WHO. — 1998. — V. 76 (Suppl. 2). — P. 26–31.
40. Minor, P.D. Polio eradication, cessation of vaccination and re-emergence of disease / P.D. Minor // Nat. Rev. Microbiol. — 2004. — V. 2. — P. 473–482.
41. MMWR. — 2002. — V. 51. — P. 305–307.
42. Oblapenko, G. Status of poliomyelitis eradication in Europe and the Central Asian Republics of the former Soviet Union / G. Oblapenko, R. Sutter // J. Infect. Dis. — 1997. — V. 175 (Suppl. 1). — P. 76–81.
43. Paralytic poliomyelitis in Madagascar, 2002 // Wkly Epidemiol. Rec. — 2002. — V. 77, № 29. — P. 241.
44. Plan of action for global eradication of poliomyelitis (WHO/EPI/GEN/93). — Geneva: WHO, 1993. — 17 p.
45. Polio Lab Network. Quarterly Update. — WHO. — 2001. — V. VII, Issue 4. — 4 p.
46. Polio Lab Network. Quarterly Update. — WHO. — 2005. — V. XI, Issue 3. — 4 p.
47. Polio weekly global update. — WHO. — 05 May 2004.
48. Polio weekly global update. — WHO. — 01 November 2006.
49. Polio weekly global update. — WHO. — 02 April 2008.
50. Polio weekly global update. — WHO. — 03 September 2008.
51. Polio weekly global update. — WHO. — 20 October 2009.
52. Polio weekly global update. — WHO. — 12 May 2010.
53. Polio weekly global update. — WHO. — 08 June 2010.
54. Polio weekly global update. — WHO. — 19 January 2011.
55. Polio weekly global update. — WHO. — 26 January 2011.
56. Poliomyelitis — Madagascar // Morbid. Mortal. Weekly Rep. — 2002. — V. 51. — P. 622.
57. Progress toward poliomyelitis eradication — Egypt// Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 2002. — V. 51. — P. 305–307.
58. Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2001 // Wkly Epidemiol. Rec. — 2002. — V. 77, № 13. — P. 98–107.
59. Robbins, F.C. Certification of the eradication of indigenous transmission of wild poliovirus in the Americas / F.C. Robbins, C.A. de Quadros // J. Infect. Dis. — 1997. — № 175 (Suppl. 1). — P. S271–S285.
60. Romanenkova, N.I. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples / N.I. Romanenkova [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44, № 11. — P. 4077–4084.
61. Rousset, D. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar / D. Rousset [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — P. 885–887.
62. Sabin, A.B. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine / A.B. Sabin // JAMA. — 1957. — V. 164. — P. 1216–1223.
63. Sabin, A.B. Oral poliovirus vaccine: history of its development and use, and current strategies to eliminate poliomyelitis from the world / A.B. Sabin // J. Infect. Dis. — 1985. — V. 151. — P. 420–436.
64. Salk, J.E. Consideration in the preparation and use of poliomyelitis virus vaccine / J.E. Salk // JAMA. — 1955. — V. 148. — P. 1239–1248.
65. Shimizu, H. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001 / H. Shimizu [et al.] // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 13512–13521.
66. Shulman, L.M. Molecular and antigenic characterization of a highly evolved derivative of the type 2 oral poliovaccine strain isolated from sewage in Israel / L.M. Shulman [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2000. — V. 38 — P. 3729–3734.
67. Sutter, R.W. The role of routine polio immunization in the post-certification era / R.W. Sutter, V.M. Caceres, P. Mas Lago // Bull. WHO. — 2004. — V. 82, № 1. — P. 31–39.
68. Weekly Epidemiological Record. — 2001. — V. 76. — P. 319–320.
69. WHO Epidemiological Brief. — № 12. — 07 February 2011.
70. Wood, D.J. The scientific basis for stopping polio immunization — issues and challenges / D.J. Wood // Progress in polio eradication: vaccine strategies for the end game. — 2001. — V. 105. — P. 69–72.
71. Yang, C.F. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993 / C.F. Yang [et al.] // J. Virol. — 2003. — V. 77. — P. 8366–8377.

Авторский коллектив:

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера, д.м.н., тел: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu.

Романenkova Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера, к.м.н., тел: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu.

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера, к.м.н., тел: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu.

Воротникова Вероника Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера, тел: (812) 233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ И ВИРУС ГЕПАТИТА С

Н.В. Дунаева¹, Е.В. Эсауленко²

¹ ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Cryoglobulinemia and hepatitis C virus

N.V. Dunaeva¹, E.V. Esaulenko²

¹ Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены последние данные о криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С: частота встречаемости, патогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика, подходы к терапии.

Ключевые слова: криоглобулинемия, вирус гепатита С.

Abstract. The review presents recent data on cryoglobulinemia associated with a hepatitis C virus: prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnostics, approaches to therapy.

Key words: cryoglobulinemia, hepatitis C virus, HCV.

Вирус гепатита С (HCV) был впервые выделен группой учёных во главе с М. Houghton и Q. Choo в 1989 г. [1]. Большое внимание к этой инфекции определяется не только ее широкой распространенностью и высокой частотой хронизации [2], но и наличием разнообразных внепечёночных проявлений. В настоящее время описано более десятка патологий, ассоциируемых с HCV, среди которых выделяют поражения кровеносной системы, слюнных желёз, глаз, поджелудочной железы, нервной системы, мышц, суставов, почек и т.д. Особое внимание исследователей уже много лет привлечено к криоглобулинемии — патологическому состоянию, при котором в крови обнаруживают иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [3]. С одной стороны, появление криоглобулинов уже расценивается как внепечёночное проявление HCV-инфекции. С другой стороны, развившаяся криоглобулинемия может быть «патогенетическим звеном» в формировании ряда других ассоциированных с HCV-инфекцией патологий, таких как криоглобулинемический васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, В-клеточная неходжкинская лимфома. Осведомлённость практических врачей различных специальностей о возможности развития криоглобулинемии у больных гепатитом С, её патогенезе, вариантах клинических проявлений и течения крайне важна для своевременной диагностики и выбора максимально рациональной в каждом индивидуальном случае терапии.

Исторически в 1933 г. М. Wintrobe и М. Buell впервые описали «необычную» гиперпротеине-

мию у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлениями синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора [4]. Термин «криоглобулин» был введён V. Lerner и G. Watson в 1947 г. [5] для обозначения протеинов, способных к холодовой преципитации.

В 1974 г. J.C. Brouet и соавт. [6] предложили выделять три типа криоглобулинемии — I, II, III, в зависимости от состава криопреципитата: I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами одного класса — IgM, IgG, реже IgA, II и III типы — иммуноглобулинами разных классов. При этом ко II типу относят криоглобулины, состоящие из одного моноклонального иммуноглобулина (обычно IgM, который часто обладает свойствами ревматоидного фактора), соединённого с поликлональным иммуноглобулином другого класса (обычно IgG), а к III типу — различные сочетания поликлональных иммуноглобулинов: IgG + IgM, IgG + IgA + IgM и т.д. Сочетание IgG + IgM наиболее распространено [6,7].

Криоглобулинемия может развиваться при различных лимфопролиферативных [4–9], аутоиммунных [9, 10] и инфекционных [11–13] заболеваниях. Описаны также случаи идиопатической криоглобулинемии [9–15], при внимательном исследовании которых криоглобулинемию всё-таки можно связать с какой-либо системной патологией тканей или паранеопластическим синдромом [15].

В 1990 г. была впервые отмечена ассоциация смешанной криоглобулинемии и хронического

гепатита С (ХГС) [16]. На настоящий момент взаимосвязь HCV с развитием смешанной криоглобулинемии не вызывает сомнения и подтверждается высокой частотой выявления криоглобулинов у больных с ХГС, которая варьирует в широких пределах — от 19 до 71% [17–26], в среднем составляя, по данным проведённого Z. Kayali et al. [27] мета-анализа 19 исследований, 44%. Причины подобных колебаний не вполне выяснены и, возможно, связаны с географическим регионом, являясь отражением особенностей взаимодействия доминирующих в регионе генотипов HCV и иммунной системы населения [28]. Следует подчеркнуть, что встречаемость криоглобулинемии у больных ХГС значительно выше, чем при других хронических заболеваниях печени (32%) [19], гепатите В (15%) [19], инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (6%) [13]. Частота развития криоглобулинемии коррелирует с длительностью заболевания и чаще встречается у пациентов со сформированным циррозом печени [17, 27]. У пациентов с ХГС в основном выявляются низкие уровни криокрита ($\leq 4\%$), значительно реже средние (5–10%) и высокие (более 10%) [17, 20, 23]. Превалирование низких уровней криокрита, по всей видимости, связано с особенностями взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а именно, с незначительной общей пропорцией инфицированных HCV клеток крови, по некоторым данным составляющей от 0,2 до 8,1% [29]. В связи с этим, вероятно, организм в большинстве случаев может сохранять способность к поддержанию равновесия между выработкой криоглобулинов и их элиминацией.

Причины синтеза криоглобулинов при ХГС неизвестны. Учитывая невозможность встраивания вируса в геном клеток, вследствие его однонитчатости [30], но доказанную возможность связывания HCV с В-лимфоцитами [31] и выявление вируса в клетках иммунной системы [29, 32–35], общепринятой на сегодняшний день теорией, объясняющей пусковую роль вируса для патологических процессов, является теория хронической стимуляции В-клеток [29, 36]. Однако механизмы стимуляции и причины переключения с поликлональной (результатом которой является выработка криоглобулинов и аутоантител) на моноклональную с образованием определённого вида ревматоидного фактора — IgMκ и неходжкинских лимфом мало изучены. Стимуляция соматического мутагенеза приводит к пролиферации клонов с определённым вариантом сборки вариабельных областей тяжёлых (V_H) и лёгких (V_L) цепей генов иммуноглобулинов, в основном — $V_H 51p1$ и/или $V_L kv325$ [37], с их селективной пролиферацией. А мутации Bcl-2 проонкогена, наиболее часто представленные транслокацией t (14;18), при которой ген bcl-2 пе-

реносится с 18 на 14 хромосому (14q32), в смежную область с геном кодирующим тяжёлую цепь вариабельной области иммуноглобулина J_H и оказывается случайным образом с ним соединённым — bcl-2/ J_H [38], выявляемые при криоглобулинемии, ассоциированной с HCV, в 71–86% [38–41], приводят к длительной циркуляции патологических клонов в организме. Существуют исследования, демонстрирующие также генетическую предрасположенность к развитию криоглобулинемии в виде достоверно более частых изменений локуса DR3 HLA [22], DR6 HLA [42], и исследования, демонстрирующие предрасположенность к клинической манифестации развившейся криоглобулинемии, в виде тенденции к более частым изменениям локусов DR7 и DR15 HLA [43].

Смешанная криоглобулинемия часто ассоциируется с появлением ревматоидного фактора, выявляемого при смешанной криоглобулинемии и ХГС, по данным различных авторов, от 12 до 70% [17, 18, 20, 26]. «Ревматоидный фактор» представляет собой сборный термин, под которым скрывается целое семейство аутоантител, реагирующих с Fc фрагментом человеческого или животного IgG. В состав этого семейства входят ревматоидные факторы, представленные всеми классами иммуноглобулинов [44]. Классически ревматоидный фактор при ХГС является иммуноглобулином класса М, направленным против IgG. Однако может быть представлен и изотипами IgA и IgG. Так, у 35% пациентов с гепатитом С был обнаружен ревматоидный фактор класса IgA, в большинстве случаев в сочетании с ревматоидным фактором класса IgM [45]. От 42% до 60% [45, 46] пациентов со II типом криоглобулинемии экспрессируют Wa cross-идиотип (CRI) ревматоидного фактора, который, в свою очередь, более чем в 70% случаев ассоциируется с лёгкими CRI 17.109 или тяжёлыми цепями CRI G6 [46]. При определении ревматоидного фактора в лаборатории характерно уменьшение его количества при 4°C по отношению к 37°C, объясняемое тем, что криоглобулины смешанного типа часто обладают активностью ревматоидного фактора, а их преципитация при снижении температуры приводит к снижению и количества ревматоидного фактора в сыворотке [17].

Патогенетический эффект образования криоглобулинов для развития системной патологии связан с формированием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, осаждением их в микроциркуляторном русле различных органов, с образованием депозитов [47, 48]. Депозиты наблюдаются при световой микроскопии в виде линейных гомогенных отложений вдоль капиллярных стенок и гранулярных чётко очерченных отложений в цитоплазме, прилежащих к сосудам клеток и межклеточных пространствах

[49]. В депозитах при иммуногистохимическом исследовании выявляют структурные и неструктурные белки HCV, иммуноглобулины, в основном М, реже G, С3 фракцию комплемента [49]. В результате отложения депозитов на стенках капилляров запускается каскад патологических реакций по активации системы комплемента [38] и факторов свёртывания крови [7]. Развивается микротромбоз капилляров [48, 50] и реактивное утолщение базальной мембраны сосудов [49].

Патогенетический эффект развившейся криоглобулинемии для печени требует дальнейших исследований. Ранее описана возможность связывания криоглобулинов с мембранами клеток культуры человеческих гепатоцитов *in vitro* с последующим проникновением криоглобулинов внутрь гепатоцитов [51]. Вместе с тем, связывание циркулирующих криоглобулинов с клетками печени и возможные морфофункциональные последствия этого связывания *in vivo* не исследованы. Мы не выявили взаимосвязи между развитием криоглобулинемии, величиной криокрита и активностью аланинаминотрансферазы, как показателем цитолиза гепатоцитов [17]. Другими авторами также не было выявлено значимых различий в уровне аланинаминотрансферазы у пациентов с криоглобулинемией и без неё [27, 52], хотя указание на отсутствие связи феномена криоглобулинемии и степени цитолиза печёночных клеток требует дополнительных морфологических исследований. Тем более, что в литературе есть указания на зависимость между наличием криоглобулинемии, её уровнем и некрозом, а также воспалением печёночной ткани [26, 53].

Клинически криоглобулинемия манифестирует далеко не у всех пациентов. Клинические проявления развиваются обычно при длительном существовании криоглобулинемии и высоких цифрах криокрита [24]. В литературе широко продемонстрирована связь ХГС и криоглобулинемии с такими патологиями, как пурпура, артралгии, полиневропатия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поражения желудочно-кишечного тракта, сердца, центральной нервной системы, синдрома Рейно, Шегрена, лёгочная патология, дерматомиозит [38, 55–61], причём количество и выраженность клинических проявлений нарастает с увеличением уровня криокрита [62, 63].

Лабораторная диагностика криоглобулинемии наиболее часто осуществляется полуколичественным визуальным методом, подробно описанным нами в предыдущем исследовании [64]. Результатом анализа служит выделение криопреципитата и вычисление его соотношения к общему объёму сыворотки, выраженное в процентах (так называемый уровень криокрита). Полученный криопреципитат можно использовать для определения типа

криоглобулинемии, клональности иммуноглобулинов с помощью различных иммунодиагностических методов, таких как иммуноэлектрофорез, иммунофиксация или иммуноблоттинг.

Лечение пациентов с ХГС и криоглобулинемией, особенно при наличии выраженных проявлений васкулита, представляет определённые трудности в связи со сложностью клинических взаимоотношений и необходимостью в ряде случаев сочетания этиологической противовирусной терапии и патогенетической коррекции нарушений функции отдельных органов. В целом, выбор метода лечения зависит от уровня вирусемии, стадии заболевания, наличия вторичных по отношению к ХГС и криоглобулинемии органных внепечёночных поражений.

До установления этиологической роли HCV в развитии криоглобулинемических васкулитов методом выбора являлась элиминационная и иммуносупрессивная терапия, заключающаяся в применении плазмафереза, криоафереза, кортикостероидов и цитостатиков. Плазмаферез широко использовался в терапии васкулитов. Механизм его терапевтического воздействия связан с возможностью быстрого снижения уровня циркулирующих иммунных комплексов, что способствует восстановлению функции ретикулоэндотелиальной системы и может влиять на размер иммунных комплексов, видоизменяя их комплементопосредованные функции, такие как растворимость или ингибирование преципитации [65]. Применение криоафереза более обоснованно, поскольку происходит избирательная фильтрация белков при низких температурах. Каждая процедура криоафереза приводит к снижению криокрита приблизительно на 1/3 от начального, без значительного влияния на содержание других белков плазмы. Однако через 7–10 дней отмечается эффект рикошета с возрастанием уровня криокрита. Сочетание криоафереза с иммуносупрессивной терапией позволяет предупреждать развитие данного эффекта [66].

Этиотропная терапия больных ассоциированной с ХГС криоглобулинемией интерфероном альфа в течение 6 месяцев и далее является более перспективной, и вызывает снижение уровней криокрита и ревматоидного фактора [19, 67], приводя к клинической ремиссии заболевания у многих больных. В то же время после прекращения лечения часто наблюдается рецидив вирусной инфекции, что позволяет предположить необходимость использования высоких доз препарата в течение длительного времени [67]. Предотвращению рецидивов заболевания способствует также комбинация интерферона с 6-метилпреднизолоном [68].

Использование интерферона-альфа и его пегелированных форм в сочетании с рибавирином (1-β-

рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксиамидом) у пациентов с ХГС является «золотым стандартом» терапии [69–73]. Комбинированная терапия дает положительные результаты даже у пациентов, ранее не ответивших или имеющих рецидив после проведенного курса монотерапии интерфероном-альфа [74]. Применение комбинированной противовирусной терапии, например, у пациентов с сочетанием криоглобулинемии и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, ассоциированных с ХГС, с протеинурией нефротического уровня вызывает снижение криокрита, уменьшение уровней креатинина сыворотки и протеинурии вне зависимости от наличия вирусологического ответа, однако достижение устойчивого вирусологического ответа позитивно коррелирует с уровнем протеинурии [75]. В одном из недавних исследований, включавшем 329 человек, у 196 из которых обнаруживались криоглобулины, авторы выявили положительную связь наличия криоглобулинемии с достижением устойчивого вирусологического ответа после курса комбинированной противовирусной терапии [26]. Кроме того, комплексная противовирусная терапия у ответивших пациентов ассоциируется с более частой редукцией перестроек тяжелой цепи гена иммуноглобулина [76] и регрессией В-клеточных клонов, содержащих транслокацию t (14;18) [41, 76].

Перспективным направлением считают применение моноклональных антител к рецепторам В-клеток, в частности ритуксимаба. Ритуксимаб — моноклональное антитело к CD20 рецепторам, которые входят в состав антигенраспознающего рецептора, наряду с CD19 и мембранными формами IgM и IgD, и играют важную роль в трансдукции сигнала внутрь клетки [77]. Применение ритуксимаба у пациентов со смешанной криоглобулинемией и внепечёночными проявлениями, резистентных к длительной монотерапии интерфероном-α, показало полный ответ у 80% пациентов, заключающийся в редукции клинических проявлений (пурпур, артралгий, периферической нейропатии), снижении уровней криокрита, ревматоидного фактора и титров антител к HCV [78]. Описаны случаи успешного применения ритуксимаба у пациентов с обострениями гломерулонефрита на фоне HCV и криоглобулинемии, в том числе в качестве первой линии монотерапии (без стероидов) [79].

В заключение следует ещё раз подчеркнуть, что ХГС является инфекцией с поражением различных органов и систем организма, что требует консолидации усилий специалистов различного профиля для дальнейшего изучения патогенеза инфекции и разработки подходов к терапии больных ХГС с внепечёночными проявлениями, в частности, с криоглобулинемией.

Литература

1. Choo, Q.L. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q.L. Choo [et al.] // *Science*. — 1989. — V. 244, № 4902. — P. 359–362.
2. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. — 192 с.
3. D'Amico, G. Cryoglobulinemia / G. D'Amico, A. Fornasieri ed. by H.R. Brady, C.S. Wilcox // *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney*. — USA: W.B. Saunders Company, 1999. — Chap.18. — P. 125–129.
4. Wintrobe, M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease / M. Wintrobe, M. Buell // *Bulletin of the John Hopkins Hospital*. — 1933. — V. 52. — P. 156–165.
5. Lerner, V. Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / V. Lerner, G. Watson // *Am. J. Med. Sci.* — 1947. — V. 314. — P. 410–415.
6. Brouet, J.C. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases / J.C. Brouet [et al.] // *Am. J. Med.* — 1974. — V. 57. — P. 775–788.
7. Константинова, Н. А. Криоглобулины и патология / Н.А. Константинова. — М.: Медицина, 1999. — 176 с.
8. Saadoun, D. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia / D. Saadoun [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — V. 166, № 19. — P. 2101–2108.
9. Foessel, L. Clinical spectrum, treatment, and outcome of patients with type II mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C infection / L. Foessel [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2011. — V. 38, № 4. — P. 716–722.
10. Trejo, O. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases / O. Trejo [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2003. — V. 33, № 1. — P. 19–28.
11. Rizos, E. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis / E. Rizos [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2005. — V. 25, № 6. — P. 469–471.
12. Kosmas, N. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients / N. Kosmas [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2006. — V. 78, № 10. — P. 1257–1261.
13. Scotto, G. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection / G. Scotto [et al.] // *J. of Infection*. — 2006. — V. 52, № 4. — P. 294–299.
14. Almirall, J. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. Hepatitis C virus association / J. Almirall [et al.] // *Nefrologia*. — 2002. — V. 22, № 6. — P. 531–539.
15. Mascia, M.T. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia / M.T. Mascia [et al.] // *Digestive and liver disease*. — 2007. — V. 39, Suppl 1. — P. 61–64.
16. Pascual, M. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II / M. Pascual [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1990. — V. 162. — P. 569–570.
17. Дунаева, Н.В. Распространённость и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 575–580.
18. Иванова, И.В. Вовлечение почек в патологический процесс при HCV инфекции / И.В. Иванова [и др.] // *Проблема инфекции в клинической медицине : мат. науч. конф.* — СПб.: ВМедА, 2003. — С. 138.

19. Lunel, F. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage / F. Lunel [et al.] // *Gastroenterology*. — 1994. — V. 106, № 5. — P. 1291–1300.
20. Pawlotsky, J.-M. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study / J.-M. Pawlotsky [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — V. 19, № 4. — P. 841–848.
21. Wong, V.S. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection / V.S. Wong [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — V. 104, № 1. — P. 25–31.
22. Hwang, S.-J. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C / S.-J. Hwang [et al.] // *Tissue Antigens*. — 2002. — V. 59. — P. 31–37.
23. Liakina, V. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection / V. Liakina [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — V. 8, № 1. — P. 31–36.
24. Iagnocco, A. Joint sonographi in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis / A. Iagnocco [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatology*. — 2004. — V. 22, № 1. — P. 43–48.
25. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M. Viganò [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — V. 133, № 3. — P. 835–842.
26. Viganì, A.G. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C / A.G. Viganì [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — V. 18, № 4. — P. 91–98.
27. Kayali, Z. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / Z. Kayali [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — V. 36, № 4. — P. 978–985.
28. Gad, A. Factors predisposing to the occurrence of cryoglobulinemia in two cohorts of Egyptian and Japanese patients with chronic hepatitis C infection: ethnic and genotypic influence / A. Gad [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2003. — V. 70, № 4. — P. 594–599.
29. Muratori, L. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction / L. Muratori [et al.] // *Blood*. — 1996. — V. 88, № 7. — P. 2768–2774.
30. Ferri, C. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — V. 21, Suppl. 31. — P. 78–84.
31. Kronenberger, B. Interferon alfa down-regulates CD81 in patients with chronic hepatitis C / B. Kronenberger [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — V. 33, № 6. — P. 1518–1526.
32. Вишневская, Т.В. Выявление маркёров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / Т.В. Вишневская [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2008. — Т. 10, № 4–5. — С. 397–404.
33. Moldvay, J. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization / J. Moldvay [et al.] // *Blood*. — 1994. — V. 83, № 1. — P. 269–273.
34. Morsica, G. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+) / G. Morsica [et al.] // *Blood*. — 1999. — V. 94, № 3. — P. 1138–1139.
35. Ducoulombier, D. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes / D. Ducoulombier [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — V. 39, № 3. — P. 817–825.
36. Agnello, V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection / V. Agnello // *Springer Semin. Immunopathol.* — 1997. — V. 19, № 1. — P. 111–129.
37. Ivanovski, M. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the VH 51p1/ VLkv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus-associated immunocytomas / M. Ivanovski [et al.] // *Blood*. — 1998. — V. 91, № 7. — P. 2433–2442.
38. Zignego, A. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas / A. Zignego [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — V. 137, № 7. — P. 571–580.
39. Kitay-Cohen, Y. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II / Y. Kitay-Cohen [et al.] // *Blood*. — 2000. — V. 96, № 8. — P. 2910–2912.
40. Zignego, A.L. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection / A.L. Zignego [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 2. — P. 474–479.
41. Giannelli, F. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation / F. Giannelli [et al.] // *Blood*. — 2003. — V. 102, № 4. — P. 1196–1201.
42. Sebastiani, G.D. Association of extrahepatic manifestations with HLA class II alleles and with virus genotype in HCV infected patients / G.D. Sebastiani [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. — 2005. — V. 19, № 1–2. — P. 17–22.
43. Vassilopoulos, D. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations / D. Vassilopoulos [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — V. 21, № 6 (Suppl. 32). — P. 101–111.
44. Sutton, B. The structure and origin of rheumatoid factors / B. Sutton [et al.] // *Immunol. Today*. — 2000. — V. 21, № 4. — P. 177–183.
45. Toubi, E. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations / E. Toubi [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, № 4. — P. 524.
46. Gorevic, P.D. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative disease / P.D. Gorevic, B. Frangione // *Semin. Hematol.* — 1991. — V. 28, № 2. — P. 79–94.
47. Sansonno, D. Detection and distribution of hepatitis C virus-related ptoteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic non-neoplastic lymphoproliferation / D. Sansonno [et al.] // *Blood*. — 1996. — V. 88, № 12. — P. 4638–4645.
48. Fornasieri, A. Type II mixed cryoglobulinaemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis / A. Fornasieri, G. D'Amigo // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — V. 11, Suppl. 4. — P. 25–30.
49. Sansonno, D. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis / D. Sansonno [et al.] // *Hepatology*. — 1997. — V. 25, № 5. — P. 1237–1244.
50. Козловская, Л.В. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Л.В. Козловская [и др.] // *Клин. медицина*. — 2001. — № 4. — С. 32–35.
51. Hilgard, P. Cryoglobulin-associated uptake of hepatitis C virus into human hepatocytes / P. Hilgard [et al.] // *Hepato-gastroenterology*. — 2005. — V. 52, № 65. — P. 1534–1540.
52. Schmidt, W.N. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / W.N. Schmidt [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — V. 31, № 3. — P. 737–744.
53. Saadoun, D. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / D. Saadoun [et al.] // *Hepatology*. — 2006. — V. 43, № 6. — P. 1337–1345.

54. Siagris, D. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? / D.Siagris [et al.] // J. of Infection. — 2004. — V. 49, № 3. — P. 236–241.
55. Чернецова, О.В. Синдром Шегрена при хроническом гепатите С: клинические особенности и диагностика / О.В. Чернецова [и др.] // Тер. архив. — 2003. — № 4. — С. 33–37.
56. Sabry, A.A. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy / A.A. Sabry [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — V. 17, № 2. — P. 239–245.
57. Lamprecht, P. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection / P. Lamprecht [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2003. — V. 21, № 6 (Suppl. 32). — P. 89–94.
58. Cappellari, A. Central nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia / A. Cappellari, L. Origgi, M.F. Spina, K.G. Yiannopoulou, G. Meola, M. Vanoli, A. Ciammola, F. Gregorini, R. Scorza, N. Bresolin // Electromyography and clinical neurophysiology. — 2006. — V. 46, № 3. — P. 149–158.
59. Koskinas, J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- α 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study / J. Koskinas [et al.] // Liver. Int. — 2007. — V. 27, № 3. — P. 414–420.
60. Roccatello, D. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis / D. Roccatello [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2007. — V. 49, № 1. — P. 69–82.
61. Shibazaki, K. Paradoxical brain embolism associated with HCV-related type II mixed cryoglobulinemia / K. Shibazaki [et al.] // J. of clinical neuroscience. — 2007. — V. 14, № 8. — P. 780–782.
62. Agnello, V. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestation HCV infection / V. Agnello; ed. by T.J. Liang, J.H. Hoofnagle // Hepatitis C. — San Diego, CA: Academic, 2000. — P. 295–313.
63. Дунаева, Н.В. Дисфункция почек у больных хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева [и др.] // Вестник НовГУ. — 2010. — № 59. — С. 96–100.
64. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А. Неустроева [и др.] // Клини. лаб. диагностика. — 2007. — № 1. — С. 37–41.
65. Ferri, C. Low-antigen-content diet in the treatment of patients with mixed cryoglobulinemia / C. Ferri [et al.] // Am. J. Med. — 1989. — V. 87, № 5. — P. 519–524.
66. Tavoni, A. Guidelines for the management of essential mixed cryoglobulinemia / A. Tavoni [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995. — V. 13, Suppl. 13. — P. 191–195.
67. Misiani, R. Interferon α -2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus / R. Misiani [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — V. 330, № 11. — P. 751–756.
68. Dammacco, F. Natural interferon- α versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study / F. Dammacco [et al.] // Blood. — 1994. — V. 84, № 10. — P. 3336–3343.
69. McHutchinson, J.G. Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C / J.G. McHutchinson [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — V. 339, № 19. — P. 1485–1492.
70. Zeuzem, S. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C / S. Zeuzem [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — V. 343, № 23. — P. 1666–1672.
71. Manns, M.P. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns [et al.] // Lancet. — 2001. — V. 358, № 9286. — P. 958–965.
72. Fried, M.W. Peginterferon α -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. V. 347, № 13. — P. 975–982.
73. Witthöft, T. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon α -2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: the German open safety trial / T. Witthöft [et al.] // J. of Viral Hepatitis. — 2007. — V. 14, № 11. — P. 788–796.
74. Davis, G.L. Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C / G.L. Davis [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1998. — V. 339, № 21. — P. 1493–1499.
75. Alric, L. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN / L. Alric [et al.] // Am. J. of Kidney Dis. — 2004. — V. 43, № 4. — P. 617–623.
76. Zuckerman, E. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection / E. Zuckerman [et al.] // Blood. — 2001. — V. 97, № 6. — P. 1555–1559.
77. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы III-V / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. — М.: Наука, 2001. — 390 с.
78. Sansonno, D. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon α with an anti CD-20 / D. Sansonno [et al.] // Blood. — 2003. — V. 101, № 10. — P. 3818–3826.
79. Quartuccio, L. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids / L. Quartuccio [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2006. — V. 45, № 7. — P. 842–846.

Авторский коллектив:

Дунаева Наталья Викторовна — старший научный сотрудник отделения клинико-экспериментальных исследований Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития России, к.м.н., тел. 8-921-741-88-20, факс 8(812)234-12-38, e-mail: nvch@mail.ru.

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н., профессор, тел./факс 8(812)234-12-38, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИММУНОГЕННОЙ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В.Н. Цыган, А.М. Иванов, Т.А. Камилова, Е.А. Кожухова, Н.Н. Мурашкин, Н.В. Цыган
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Genetic polymorphism of immunogenic signaling system

V.N. Tzygan, A.M. Ivanov, T.A. Kamilova, E.A. Kojuhova, N.N. Murashkin, N.V. Tsygan
Military Medical Academy by S.M. Kirov, S.Petersburg

Резюме. Функциональные исследования выявили важное значение структурной целостности компонентов внутриклеточной сигнальной трансдукции системы врожденного иммунитета. Идентифицирована молекулярная структура ряда протеинов, участвующих в иммунном сигналинге, что способствует пониманию механизмов функционирования врожденного иммунитета на молекулярном уровне. Полиморфизмы, изменяющие сигнальную трансдукцию в клеточных элементах врожденного иммунитета и влияющие на предрасположенность человека к различным инфекциям, являются еще одним доказательством роли генетического фона хозяина в патофизиологии инфекционных заболеваний или резистентности к ним. В лекции описаны полиморфизмы молекул, вовлеченных в иммуногенный сигналинг, которые ассоциированы с продукцией провоспалительных цитокинов и эффективностью иммунных реакций.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, инфекционные болезни, полиморфизм, сигнальная трансдукция, сигналинг, адапторная молекула, внутриклеточный сигнальный путь.

Общим признаком инфекционных заболеваний является широкая вариабельность устойчивости к инфекции. Например, некоторые из нас остаются резистентными к вирусным инфекциям, несмотря на частые контакты с ними. В значительной степени эта вариабельность обусловлена полиморфизмом генов, детерминирующих элементы врожденного и адаптивного иммунитета, к которым относятся компоненты сигнальной трансдукции.

Рецепторы системы врожденного иммунитета суперсемейства IL-1R/TLR (IL-1 receptor type / Toll-like receptor), распознающие широкий спектр патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП), инициируют иммуногенный внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к индукции генов антимикробной защиты и продукции провоспалительных цитокинов [1]. Эффекты TLR опосредуются сетью молекул внутриклеточного сигналинга, которые передают с клеточной поверхности в ядро сигнал, активирующий гены иммунного ответа. После связывания с лигандом TLR

Abstract. The functional studies underline the importance of maintaining structural integrity of the innate immune components of intracellular signaling. The molecular structures for a number of proteins and protein domains in immune signaling have been determined. These structures have assisted us in understanding innate immunity at the molecular level. A polymorphisms modulating innate immunity signal transduction has recently been shown to influence human susceptibility to many different infections, providing one more indication of the potential of host genetics to reveal physiological pathways and mechanisms that influence resistance to infectious diseases. This lecture describes recently determined structures involved in TLR signaling.

Key words: innate immunity, infectious diseases, polymorphisms, signal transduction, signaling, adaptor molecule, intracellular signaling pathway.

димеризуются, и возникающие при этом конформационные изменения привлекают к цитоплазматической части TLR (TIR-домену) адапторные протеины, содержащие TIR-домен. Формируется сигнальный комплекс (сигналосома), состоящий из цитоплазматической части рецептора и одного из 4 содержащих TIR-домен адапторных протеинов: MyD88, Tirap/Mal, Trif/Ticam и TRAM [25, 32]. Взаимодействие через TIR-домен между рецептором и адаптором является критически важным для TLR-зависимого сигналинга. Название TIR-домена (Toll-interleukin 1 receptor domain) отражает гомологию между цитоплазматическими доменами молекул TLR и IL-1R, которая составляет 20 – 30%. TIR-домен имеет обычно длину 135 – 160 аминокислотных остатков и содержит консервативные сайты. Изменение любого из этих сайтов приводит к значительной редукции активности основных мишеней сигналинга — транскрипционных факторов NFκB (nuclear factor kappa B), AP-1 (activator protein 1) и IRF-3 и 5 (interferon response factor [32]

или IFN regulatory factor [36]) и интенсивности иммунного ответа [34].

Несмотря на высокую эволюционную консервативность от насекомых до человека, показано относительное структурное разнообразие TIR-доменов различных TLR и других сигнальных молекул, значение которого состоит в возможности формирования различных сигнальных комплексов в зависимости от ПАМП. Тот факт, что различные TLR активируют разные группы генов, свидетельствует в пользу гипотезы о том, что каждый TIR-домен взаимодействует с уникальными группами белков. Полиморфизм высококонсервативных сайтов не только рецепторов, но и вспомогательных компонентов сигнальных комплексов влияет на эффективность их взаимодействия и иммунной защиты в целом [25]. Различия в структуре TIR-доменов разных сигнальных молекул отвечают за поддержание специфичности путей сигнальной трансдукции — детерминируют последующие молекулярные взаимодействия. Например, TIR-домены адапторов Tirap/Mal и MyD88 имеют разные электростатические потенциалы и связываются с двумя различными участками TIR-домена рецептора TLR4 [13]. Избирательное использование этих адапторных молекул объясняет различные иммунные ответы, активированные различными лигандами TLR. Мутационный анализ TIR-домена рецептора TLR4 обнаружил по меньшей мере два сигнальных пути [34]. MyD88- и Tirap-зависимые пути сигнальной трансдукции активируют продукцию провоспалительных цитокинов и антител в ответ на связывание TLR с ПАМП [38]. Молекулярные детали этого процесса имеют ключевое значение для иммунной защиты человека и других млекопитающих и оказывают влияние на устойчивость к инфекционным заболеваниям.

В настоящее время имеется крайне мало сведений о полиморфизме сигнальных молекул иммунной системы, однако идентифицирован ряд полиморфных сайтов, влияющих на эффективность иммунных реакций на всех уровнях иммуногенного сигналинга, от рецепторов клеточной поверхности до ядерных транскрипционных факторов.

Универсальный адапторный белок **MyD88** (myeloid differentiation factor 88) передает сигнал с большинства TLR, который генерирует долговременный иммуноглобулиновый ответ на вирусную инфекцию [15]. TIR-домен адаптора MyD88 гомодимеризуется, и эта самоассоциация может быть ингибирована низкомолекулярными искусственными пептидами, которые связывают определенный участок молекулы MyD88 и могут использоваться в фармакотерапии хронического воспаления [27]. Подобная терапия должна сопровождаться средствами защиты от инфекций, так как ингибиторы TIR-домена обладают широ-

ким кругом специфичности по отношению к TLR и их адапторам [25].

Сигналинг с TLR через адапторные белки MyD88 и/или TRIF, вовлеченный в продукцию интерферона- γ (IFN- γ), обязателен при эндотоксическом шоке или полимикробном сепсисе [29]. Дефицит MyD88 приводит к улучшению исхода септического перитонита, так как редуцирует системное гипервоспаление [29, 39]. В то же время делеция MyD88 в клетках кишечного эпителия нарушает контроль бактериальных инфекций, вовлекающий распознавание бактерий этими клетками как ключевой компонент защиты микросреды ЖКТ [2, 4, 26].

В нетранслируемой части (3'-UTR) гена *MYD88* обнаружен полиморфизм rs6853 (A/G) (табл.). Минорный вариант GG этого полиморфизма ассоциирован с недостаточностью клеточного и гуморального иммунного ответа на вакцинацию против вируса кори, в частности с низким уровнем продукции цитокинов и антител ($p = 0,001$), по сравнению с основным вариантом [11].

Другая сигнальная молекула, ассоциированная с TLR4-рецепторным комплексом, — протеин **MD2**. Гетерозиготный генотип TC по SNP rs11466004 (замена серина-157 на пролин) в гене *MD2* ассоциирован со снижением секреции IL-10 по сравнению с основным аллельным вариантом CC (см. табл.) [11]. Обнаружить генотип TT и измерить влияние дозы гена пока не удалось.

Полиморфизмы, обнаруженные в генах *MYD88* и *MD2*, локализованы в интронных (некодирующих) областях генов. Предполагаемый механизм влияния интронных SNP на функцию гена заключается в том, что их присутствие нарушает корректный сплайсинг интронов. Последствия нарушения сплайсинга могут быть следующими: 1) снижение его эффективности, 2) делеция экзонных последовательностей, что приводит к образованию аберрантной или нестабильной мРНК, 3) возникновение новых сайтов сплайсинга, что влияет на продукцию функциональной мРНК [11].

Известно, что треть мировой популяции человека инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, хотя у большинства инфицированных лиц активный туберкулез никогда не развивается. К генам, ассоциированным с развитием легочного туберкулеза, относится ген *TIRAP*, который кодирует адапторный протеин **Tirap/Mal** (TIR domain-containing adaptor protein)/MyD88-adaptor-like [17]. Микобактерия распознается рецепторами TLR1, -2, -4 и -6 макрофагов и дендритных клеток, которые взаимодействуют с адапторными белками MyD88 и Tirap/Mal и активируют сигнальный каскад, в свою очередь активирующий транскрипционный фактор NF κ B и экспрессию провоспалительных генов. Синонимичный полиморфизм

Таблица

**Полиморфизм молекул
иммуногенного сигналинга**

Протеин	Генный сайт	SNP*	Фенотип**
MyD88	rs6853	A/G	IL-10, Ig
MD2	rs11466004	85C/T	IL-10, Ig
IkK	rs5029748	C/A	IL-4
	rs3747811	T/A	IL-10
NFκB	rs1801	C/G	IL-12p40
	rs230494	A/G	провоспалительные цитокины
	rs230544	C/T	
	rs230547	C/T	
	rs1585213	G/A	
TRAF6	rs5030419	C/G	IFN-γ
TRIF/ TICAM1	rs1046673	2148C/T	вакциноиндуцирован- ные Ig
Tirap/ Mal	rs8177400	D96N [#]	цитокины
	rs8177374	S180L [#]	IL-6
	?	558C/T	вакциноиндуцирован- ные Ig
	rs8177376	2822T/G	
Tollip	rs5744034	34491T/C	IL-6, TNF-α, вакцино- индуцированные Ig
	rs5743894	5956A/G	
	rs4963060	9668A/G***	
IRAK1	rs1059703	6434C/T***	вакциноиндуцирован- ные Ig
IRAK3	rs3782347	48836A/G	
IRAK4	rs4251520	13423T/C	IL-1, IL-18
	?	877C/T	
	?	620–621del	провоспалительные цитокины
	?	34C/T (Arg12Cys)	
Jun	rs11688	750G/A	IL-6, TNF-α
Sp110	rs3948464	C/T (Leu425Ser)	провоспалительные цитокины
	rs2114592	T/C	

* – single nucleotide polymorphism, ** – подавление или снижение продукции; *** – ассоциирован во взаимодействии с другими полиморфизмами, # – полиморфизм белка.

TIRAP C558T ассоциирован с предрасположенностью к различным клиническим формам туберкулеза, причем аллель *558T* сильнее ассоциирован с менингеальным туберкулезом, чем с легочным, а генотип *558TT*, который снижает продукцию IL-6, индуцированную бактериальным липопептидом (лигандом TLR2), встречается только у больных менингеальным туберкулезом [8]. Таким образом, протеин Tirap/Mal влияет на чувствительность к инфекции *Mycobacterium tuberculosis*, модулируя иммунный ответ, индуцированный связыванием TLR2, что имеет нейрорепатологические последствия

[17]. В норме связывание лиганда с белком Mal и формирование TLR2/Mal-рецепторного комплекса индуцирует деградацию протеина IkB (ингибитора NFκB) и вызывает 4-кратное повышение продукции IL-6. В *Tirap*-дефицитных мышечных фибробластах этот эффект отсутствует, однако трансфекция этих клеток геном «дикого типа» восстанавливает сигналинг и приводит к деградации белка IkB и продукции IL-6. Примечательно, что мутантный вариант белка Mal ингибирует способность нормальной формы Mal активировать NFκB. Это означает, что Mal-зависимый сигналинг нарушен и у гетерозигот [21].

Полиморфизм гена *TIRAP*, кодирующий замену серина-180 на лейцин (S180L) и снижающий эффективность сигнальной трансдукции, стойко ассоциирован с предрасположенностью к инфекционным заболеваниям: к инвазивной пневмококковой болезни у представителей белой расы, к пневмококковой бактериемии, малярии и туберкулезу в популяциях Африки и Азии. Очень малочисленные гомозиготные по мутантному аллелю пациенты высокочувствительны к тем же самым патогенам, по-видимому, вследствие нарушения специфического иммунного сигналинга. Среди лиц с инвазивной пневмококковой болезнью наблюдается избыток гомозигот по мутантному аллелю. Серин-180 локализован в той части молекулы Mal (в непосредственной близости к DD-домену), которая ответственна за контакт с TLR2, адапторным белком MyD88 и сигнальными молекулами «ниже по течению» сигнального каскада. Мутантный адаптор Mal, в отличие от нормального, не способен связываться с TLR2 и MyD88 [21]. Гетерозиготность по замене серина-180 на лейцин проявляет протективное действие по отношению к этим инфекциям в разных популяциях. Авторы объясняют этот феномен тем, что промежуточный уровень активации сигнального каскада оптимален для достижения согласованности целей борьбы с инфекцией и в то же время ограничения воспалительной реакции, которая может сама по себе представлять опасность для макроорганизма [14]. Данная гипотеза согласуется с феноменом «преимущества гетерозиготности», который нередко наблюдается у полиморфизмов иммунных молекул: иммунный ответ у гомозиготных по редкому аллелю индивидов слишком слаб, тогда как у гетерозигот – оптимален [10]. Генетический полиморфизм компонентов TLR-зависимых сигнальных путей создает у гетерозиготных носителей возможность передачи сигнала умеренной силы, который ассоциирован с благоприятным иммунным ответом, предотвращает гипервоспаление, ослабляет патогенетические последствия сепсиса. Изучение этого механизма может сделать адапторные молекулы мишенью новой терапевтической стратегии

против тяжелого сепсиса. Однако протективный эффект гетерозиготности по полиморфизму S180L обнаружен не во всех популяциях. Исследователи из Германии описали повышение риска сепсиса у гомозиготных носителей лейцинового аллеля TIRap/Mal [16].

Полиморфизм TIR-домена Mal D96N (замена аспарагина-96 другой аминокислотой) локализован в сайте взаимодействия с протеином MyD88, которое является предпосылкой дальнейшего сигналинга. Эта аминокислотная замена возникает вследствие редкой гипоморфной мутации и нарушает взаимодействие с MyD88, активацию транскрипционного фактора NFκB и цитокиновую продукцию [31].

Адапторный протеин **TRIF/TICAM1** (TIR-domain-containing protein-inducing IFN-β/TIR-domain-containing adaptor molecule 1) участвует в активации MyD88-независимого сигнального пути, противовирусного транскрипционного фактора IRF-3 (IFN regulatory factor 3) рецепторами TLR3 и TLR4 и TLR3/TLR4-зависимой индукции IFN-β. TRIF соединяется с TLR3 непосредственно, а с TLR4 — через четвертую уникальную для этого рецептора адапторную молекулу TRAM (TRIF-related adaptor molecule), что приводит к экспрессии IFN-β и супрессирует репликацию вируса в макрофагах [36]. Полиморфизм *TRIF/TICAM1* rs1046673 (2148C/T) снижает продукцию вакциноспецифических иммуноглобулинов (см. табл.) [11].

Tollip (Toll-interacting protein) — это маленький протеин, который активирует IL-1R-, TLR2- и TLR4-рецепторные комплексы и инициирует реакцию врожденного иммунитета на липополисахариды Грам-негативных бактерий. Кроме того, протеины *TLR4*, *Tollip* и *IRAK1* вовлечены в иммунный ответ на вакцинацию и работают вместе как функционально связанный единый биологический модуль [22]. У мышей дефицит белка *Tollip* супрессирует секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, индуцированную IL-1β и низкими дозами липополисахарида. В то же время гиперэкспрессия *Tollip* нарушает активацию NFκB [6]. Таким образом, *Tollip* действует как инструмент тонкой настройки и координации оптимального IL-1RI- и TLR4-зависимого сигналинга в ответ на IL-1β и липополисахариды [12].

Анализ иммунного ответа на вакцинацию против коклюша показал, что TLR-зависимая сигнальная трансдукция вовлечена в иммунный ответ посредством кооперации соответствующих генов в функциональной сети. Коклюшный токсин (КТ) является фактором вирулентности возбудителя коклюша — Грам-негативной бактерии *Bordetella pertussis*. Обнаружена ассоциация между титром специфических анти-КТ IgG и полиморфизмами в генах *TOLLIP*, *TIRAP*, *IRAK3*, *IRAK4* и *TICAM1*. Наи-

более сильная ассоциация обнаружена для двух доминантных SNP (rs5744034 и rs5743894) в гене *TOLLIP*. Мультифакторный анализ выявил двух- и трехлокусное взаимодействие между SNP в генах *TOLLIP* (rs4963060) и *IRAK1* (rs1059703) в развитии вакциноиндуцированного иммунитета (см. табл.), которые подчеркивают, что функционально близкие гены вместе формируют сеть межпротеинового взаимодействия. Генетическая изменчивость прямо или косвенно взаимодействующих компонентов этой сети предопределяет эффективность вакцинации [22].

Ассоциация SNP *TIRAP* rs8177376 и *TICAM1* rs1046673 с уровнем вакциноиндуцированной продукции антител объясняется физическим взаимодействием или координированной регуляцией белков TIRAP и TICAM1 с TOLLIP и TLR4 [14]. Протеины TIRAP и TICAM1, как и MyD88, относятся к TIR-домен-содержащим адапторам, модулирующим TLR4-зависимые сигнальные пути. Это подтверждает, что TLR4 может активировать два различных сигнальных пути [31], которые оба могут быть стимулированы цельноклеточной противокклюшной вакциной [22].

Наличие в молекуле MyD88 N-терминального домена DD (death domain) и COOH-терминального TIR-домена позволяет белку MyD88 связываться с TIR-доменами TLR-рецепторов и DD-доменами серинтреонинкиназ семейства **IRAK** (IL-1R-associated kinases), активировать каскад сигнальной трансдукции, фактор NFκB и продукцию провоспалительных цитокинов [25]. Киназы IRAK1 и IRAK4 являются позитивными медиаторами TLR-зависимой сигнальной трансдукции и врожденного иммунитета, а IRAK3 (IRAK-M) — негативным. Индивиды, полностью лишённые функционально активной киназы IRAK4, подвержены рецидивирующим пиогенным бактериальным инфекциям [25, 33].

Сплайс-вариант адаптора MyD88 (MyD88s) подавляет IL-1β/липололисахарид-индуцированную активацию NFκB, препятствуя ассоциации MyD88 с IRAK4. MyD88s представляет собой короткую форму MyD88, лишённую домена-«посредника» (intermediary domain, ID) длиной 110–157 аминокислот и не способную связывать IRAK4. IRAK4 ассоциируется с полноразмерным MyD88, но не с MyD88s, в отличие от IRAK1, не имеющим таких предпочтений. Таким образом, MyD88s действует как негативный регулятор IL-1β/липололисахарид-индуцированной активации NFκB, перекрывая доступ IRAK4 к ее субстрату. На это указывает также его индуцибельная экспрессия: MyD88s определяется только после продолжительной стимуляции бактериальными продуктами или гиперпродукции провоспалительных цитокинов, наблюдаемой, например, при септиче-

ском шоке. У пациентов, выживших после септического шока, супрессирован ответ моноцитов на липополисахарид. Эта так называемая эндотоксинотолерантность — временное состояние рефрактерности, развивающееся после первоначального, нелетального, контакта с липополисахаридом. По-видимому, MyD88s как негативный регулятор активации сигнального каскада является частью механизма индукции эндотоксинотолерантности [5].

Пациенты с мутацией в киназном домене гена *IRAK4* (877C/T и/или 620–621del) предрасположены к рецидивирующим бактериальным инфекциям вследствие пониженной иммунореактивности на липополисахариды. Мутантная киназа *IRAK4* не способна активировать (фосфорилировать) *IRAK1*, обеспечить сигналинг и инициировать иммунный ответ. Мутации гена *IRAK4* носят доминантно-негативный характер, что свидетельствует о важной роли этих молекул. Мутантная *IRAK4*, лишенная киназной активности, обладает большим сродством к MyD88 и сильнее связывается с ним, чем нормальная полноразмерная *IRAK4*, препятствуя при этом взаимодействию нормальных, киназно-активных, молекул *IRAK4* с MyD88. Индуцированная интерлейкином-1 ассоциация *IRAK1* с IL-1R редуцирована в присутствии мутантной *IRAK4*, лишенной киназной активности. А.Е. Medvedev и соавт. предположили, что миметики такой мутантной *IRAK4* могут использоваться в терапевтических целях для подавления чрезмерного воспаления [29]. Дефицит *IRAK4* приводит к тяжелому нарушению IL-1- и TLR-зависимого сигналинга у человека и мыши, что делает ее потенциальной терапевтической мишенью для ослабления состояния гипервоспаления, лечения септического шока и аутоиммунных заболеваний [24].

У пациента, страдающего рецидивирующими пиогенными бактериальными инфекциями, обнаружена мутация 34C/T (Arg12Cys) в DD-доме киназы *IRAK4*, следствием которой является отсутствие функциональной *IRAK4*, что подтверждается отсутствием фосфорилированной *IRAK1* и продукции цитокинов после стимуляции всех TLR соответствующими лигандами [19].

Киназа *IRAK3* (*IRAK-M*), в отличие от *IRAK1* и *IRAK4*, — негативный регулятор TLR-/IL-1R-зависимого сигналинга и врожденного иммунитета. Цитокиновая продукция и индуцированная бактериальной инфекцией воспалительная реакция после стимуляции TLR/IL-1R усилены в *IRAK3*-негативных макрофагах [23].

Индукцибельный транскрипционный фактор **NFκB** регулирует экспрессию многих генов, контролирующих нормальные и воспалительные реакции врожденного иммунитета. Активация **NFκB** в норме происходит быстро и является пре-

ходящей [28]. Обнаружена ассоциация интронных SNP в гене *REL* (гомолог вирусного онкогена *v-rel* — *reticuloendotheliosis*), кодирующем **NFκB**, и вариабельностью клеточного иммунитета (таблица) [11].

Индукция экспрессии фактора **NFκB** происходит в результате его диссоциации от ингибирующей субъединицы **IκB** (*inhibitor κB*) [34]. Сигналосома **IκK** (*IκappaB kinase*) — комплекс, который состоит из субъединиц **IκK-1** (**IκK-α**), **IκK-2** (**IκK-β**) и **NEMO/IκK-γ**, регулирует индуцированную иммуногенным сигналом активацию фактора **NFκB**, фосфорилируя протеин **IκB**, что приводит к его протеосомальной деградации [18]. Мутационное повреждение **IκB**-киназы ответственно за ряд болезней человека, что открывает возможность терапевтического вмешательства для ингибирования индуцированной воспалением (но не базовой) продукции цитокинов [3]. Ген *NEMO* (**NFκB essential modulator**) кодирует субъединицу **IκK-γ** сигнасома **IκK** — ключевого регулятора фактора **NFκB** [18]. Обнаружена ассоциация интронных SNP в гене *NEMO* и вариабельностью клеточного иммунитета (см. табл.) [11].

Протеин **Jun** — компонент транскрипционного фактора **AP-1**, который является частью TLR/**NFκB**-зависимого сигнального пути и одним из медиаторов продукции провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF-α, а также антител, и играет важную роль в ответе на вирусную инфекцию [20, 35]. Полиморфизм 750G/A в гене *JUN* вовлечен в регуляцию системы врожденного иммунитета и проявляет сильную ассоциацию с тяжелой болезнью, вызванной RSV (*respiratory syncytial virus*), и предрасположенностью к бронхолиту при RSV-инфекции [20].

Протеин **Sp110** является компонентом ядерного мультипротеинового комплекса, регулирующего генную транскрипцию. Изменения этой структуры играют важную роль в патогенезе онкологических и инфекционных заболеваний [7]. В гене *SP110* идентифицированы полиморфизмы rs2114592 (T/C) и rs3948464 (C/T), которые ассоциированы с предрасположенностью к этим заболеваниям. Распространенный в популяциях гаплотип C/C ответственный за предрасположенность к туберкулезу ($P = 0,000005$) [38].

Заключение

Активированные рецепторы семейства TLR запускают каскад адапторных и сигнальных молекул, что приводит к индукции врожденного и адаптивного иммунитета. TLR взаимодействуют с адапторными молекулами и передают иммуногенный сигнал эффекторам, транскрипционным факторам и генам-мишеням, которые вместе составляют TLR-зависимый сигнальный путь. Этот

путь функционирует как комплекс, взаимосогласованная система функционально взаимодействующих молекул. Анализ функций различных TLR обнаружил, что клетки системы врожденного иммунитета активируют различные сигнальные пути в зависимости от инфекционного патогена. Гены, кодирующие элементы сигнального пути, также регулируются согласованно. Генетическая вариабельность не только TLR, но и молекул TLR-зависимых сигнальных путей может играть важную роль в распознавании ПАМП и изменять иммунный ответ на инфекцию и вакцинацию. Исследование генетических ассоциаций и взаимодействий сигнальных молекул может по-новому осветить роль TLR-зависимых сигнальных путей в ответе на инфекцию и вакцинацию, так как некоторые иммуногены вакцин идентифицированы как лиганды рецепторов TLR [39]. Модуляция иммунного ответа на противовирусную вакцинацию под влиянием генетического полиморфизма TLR и внутриклеточных компонентов TLR-зависимой сигнальной трансдукции согласуется с тем фактом, что генетическая вариабельность иммунных молекул способствует многообразию и гибкости иммунных реакций.

Чтобы объяснить, как генетические ассоциации и взаимодействия в сигнальных путях влияют на секрецию цитокинов и продукцию антител, предложены две гипотезы, для доказательства которых пока недостаточно эмпирических данных: 1) некоторые генетические факторы придают повышенную устойчивость к широкому кругу инфекций, 2) существует некоторый средний уровень интенсивности иммунного ответа, который является оптимальным. Поскольку мы вошли в новую эру геномного знания и технологического потенциала, появилась надежда, что ассоциативные исследования обнаружат важные генетические компоненты, которые станут мишенями новых лекарств или вакцин. Следует провести всеобъемлющий анализ всех полиморфизмов в геноме человека, влияющих на чувствительность и исход различных инфекций. Результаты такого анализа предоставят важный инструмент для борьбы с заболеваемостью и смертностью, обусловленными инфекционными заболеваниями.

Литература

1. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell*. — 2006. — V. 124. — P. 783–801.
2. Artis, D. The intestinal epithelium: sensors to effectors in nematode infection / D. Artis, R.K. Grencis // *Mucos. Immunol.* — 2008. — V. 1, №4. — P. 252–262.
3. Baima, E.T. Novel insights into the cellular mechanisms of the anti-inflammatory effects of NF- κ B essential modulator (NEMO) binding domain peptides / E.T. Baima [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2010. — V. 285. — P. 13498–13506.
4. Brandl, K. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection / K. Brandl [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — V. 204. — P. 1891–1900.
5. Burns, K. Inhibition of interleukin 1 receptor/Toll-like receptor signaling through the alternatively spliced, short form of MyD88 is due to its failure to recruit IRAK-4 / K. Burns [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2003. — V. 197. — P. 263–268.
6. Burns, K. Tollip, a new component of the IL-1RI pathway, links IRAK to the IL-1 receptor / K. Burns [et al.] // *Nat. Cell Biol.* — 2000. — V. 2, № 6. — P. 346–351.
7. Casanova, J.L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model / J.L. Casanova, L. Abel // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 20. — P. 581–620.
8. Caws, M. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis* / M. Caws [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2008. — V. 4, № 3. — P. e1000034.
9. Coban, C. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin / C. Coban [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2005. — V. 201, №1. — P. 19–25.
10. Dean, M. Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease / M. Dean, M. Carrington, S.J. O'Brien // *Annu. Rev. Genom Hum. Ge-net.* — 2002. — V. 3. — P. 263–292.
11. Dhiman, N. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results / N. Dhiman [et al.] // *Vaccine*. — 2008. — V. 26, № 14. — P. 1731–1736.
12. Didierlaurent, A. Tollip regulates proinflammatory responses to interleukin-1 and lipopolysaccharide / A. Didierlaurent [et al.] // *Mol. Cell Biol.* — 2006. — V. 26. — P. 735–742.
13. Dunne, A. Structural complementarity of Toll / interleukin-1 receptor domains in Toll-like receptors and the adaptors Mal and MyD88 / A. Dunne [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2003. — V. 278. — P. 41443–41451.
14. Fellay, J. Host genetics: fine-tuning innate signaling / J. Fellay, D.B. Goldstein // *Curr. Biol.* — 2007. — V. 17, № 13. — P. R516–R518.
15. Guay, H.M. MyD88 is required for the formation of long-term humoral immunity to virus infection / H.M. Guay [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — V. 178, № 8. — P. 5124–5131.
16. Hamann, L. Low frequency of the TIRAP S180L polymorphism in Africa, and its potential role in malaria, sepsis, and leprosy / L. Hamann [et al.] // *BMC Med. Genet.* — 2009. — V. 10. — P. 65.
17. Hawn, T.R. A polymorphism in Toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein is associated with susceptibility to meningeal tuberculosis / T.R. Hawn [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — V. 194. — P. 1127–1134.
18. Higashimoto, T. Regulation of I(κ)B kinase complex by phosphorylation of (gamma)-binding domain of I(κ)B kinase (beta) by Polo-like kinase 1 / T. Higashimoto [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2008. — V. 283, № 51. — P. 35354–35367.
19. Hoarau, C. TLR9 activation induces normal neutrophil responses in a child with IRAK-4 deficiency: involvement of the direct PI3K pathway / C. Hoarau [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — V. 179, № 7. — P. 4754–4765.
20. Janssen, R. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes / R. Janssen [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2007. — V. 196. — P. 826–834.
21. Khor, C.C. A Mal functional variant is associated with

protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis / C.C. Khor [et al.] // Nat. Genet. — 2007. — V. 39. — P. 523–528.

22. Kimman, T.G. Association of interacting genes in the Toll-like receptor signaling pathway and the antibody response to pertussis vaccination / T.G. Kimman [et al.] // PLoS ONE. — 2008. — V. 3, № 11. — P. e3665.

23. Lammers, K.M. Combined carriage of TLR9-1237C and CD14 -260T alleles enhances the risk of developing chronic relapsing pouchitis / K.M. Lammers [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2005. — V. 11, № 46. — P. 7323–7329.

24. Lasker, M.V. Intracellular TLR signaling: a structural perspective on human disease / M.V. Lasker [et al.] // J. Immunol. — 2006. — V. 177, № 1. — P. 11–16.

25. Lebeis, S.L. TLR signaling mediated by MyD88 is required for a protective in-nate immune response by neutrophils to *Citrobacter rodentium* / S.L. Lebeis [et al.] // J. Immunol. — 2007. — V. 179. — P. 566–577.

26. Loiarro, M. Peptide-mediated interference of TIR domain dimerization in MyD88 inhibits interleukin-1-dependent activation of NF- κ B / M. Loiarro [et al.] // J. Biol. Chem. — 2005. — V. 280. — P. 15809–15814.

27. Madge, L.A. Inhibiting proinflammatory NF-kappaB signaling using cell-penetrating NEMO binding domain peptides / L.A. Madge [et al.] // Methods Mol. Biol. — 2009. — V. 512. — P. 209–232.

28. Magnusson, M. Cutting edge: natural DNA repetitive extragenic sequences from Gram-negative pathogens strongly stimulate TLR91 / M. Magnusson [et al.] // J. Immunol. — 2007. — V. 179. — P. 31–35.

29. Medvedev, A.E. Cutting edge: expression of IL-1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) proteins with mutations identified in a patient with recurrent bacterial infections alters normal IRAK-4 interaction with components of the IL-1 receptor complex / A.E. Medvedev [et al.] // J. Immunol. — 2005. — V. 174. — P. 6587–6591.

30. Nagpal, K. A TIR domain variant of MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP results in loss of MyD88 binding and reduced

TLR2/TLR4 signaling / K. Nagpal [et al.] // J. Biol. Chem. — 2009. — V. 284, № 38. — P. 25742–25748.

31. Núñez, M.R. A dimer of the Toll-like receptor 4 cytoplasmic domain provides a specific scaffold for the recruitment of signalling adaptor proteins / M.R. Núñez [et al.] // PLoS One. — 2007. — V. 2, № 8. — P. e788.

32. Picard, C. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency / C. Picard [et al.] // Science. — 2003. — V. 299. — P. 2076–2079.

33. Ronni, T.V. Common interaction surfaces of the Toll-like receptor 4 cytoplasmic domain stimulate multiple nuclear targets / T.V. Ronni [et al.] // Mol. Cell. Biol. — 2003. — V. 23. — P. 2543–2555.

34. Spolarics, Z. The X-files of inflammation: cellular mosaicism of X-linked polymorphic genes and the female advantage in the host response to injury and infection / Z. Spolarics // Shock. — 2007. — V. 27, № 6. — P. 597–604.

35. Stack, J. Vaccinia virus protein A46R targets multiple Toll-like-interleukin-1 receptor adaptors and contributes to virulence / J. Stack [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — V. 201. — P. 1007–1018.

36. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // Int. Immunol. — 2005. — V. 17. — P. 1–14.

37. Tosh, K. Variants in the SP110 gene are associated with genetic susceptibility to tuberculosis in West Africa / K. Tosh [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — V. 103. — P. 10364–10368.

38. Weighardt, H. Type I IFN modulates host defense and late hyperinflammation in septic peritonitis / H. Weighardt [et al.] // J. Immunol. — 2006. — V. 177. — P. 5623–5630.

39. Weighardt, H. Role of Toll-like receptor responses for sepsis pathogenesis / H. Weighardt, B. Holzmann // Immunobiology. — 2007. — V. 212, № 9–10. — P. 715–722.

40. West, A.P. Recognition and signaling by toll-like receptors / A.P. West [et al.] // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. — 2006. — V. 22. — P. 409–437.

Авторский коллектив:

Цыган Василий Николаевич — начальник научно-исследовательского отдела Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. + 7-911-950-23-50, e-mail: vn-t@mail.ru.

Иванов Андрей Михайлович — начальник отдела нанобиотехнологий НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. + 7921-951-64-39, e-mail: iamvma@mail.ru.

Камилова Татьяна Аскарровна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований отдела нанобиотехнологий НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.б.н., тел. + 7921-637-46-51, e-mail: kamilovaspb@mail.ru.

Кожухова Елена Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н., тел. + 7-905-221-05-98.

Мурашкин Николай Николаевич — заведующий детским отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н., тел. + 7-918-495-11-22.

Цыган Николай Васильевич — преподаватель кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии, к.м.н., тел. + 7-921-928-94-70, e-mail: tn@live.ru.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

Immunopathogenesis of infectious-inflammatory diseases of central nervous system

G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko

Research Institute of Children Infections, FMBA Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре даны современные представления о роли резидентных клеток ЦНС (астроциты, микроглия) в развитии врожденного иммунного ответа при проникновении в мозг возбудителя или его антигенов. Описан механизм распознавания возбудителя «паттерн-распознающими» (Toll-подобными) рецепторами клеток нейроглии и продукция этими клетками как медиаторов воспаления, включая провоспалительные цитокины, так и факторов негативной регуляции воспаления, защищающих ЦНС от повреждения и дегенерации.

Ключевые слова: инфекция, иммунный ответ, ЦНС.

Abstract. The review includes the contemporary information about the role of resident cells of the CNS (astrocytes, microglia) in development of innate immune response against pathogen (or its products) invasion in the brain. The detection of invading pathogens by pattern-recognition (Toll-like) receptors of neuroglia is described. Also is described the production by these cells of inflammatory mediators, including proinflammatory cytokines, as well as inflammation down-regulating factors that protect the CNS from alteration and degeneration.

Key words: infection, immune response, CNS.

Введение

В течение многих лет центральная нервная система (ЦНС) рассматривалась как «иммуно-привилегированный» орган, не чувствительный к воспалительным стимулам и не формирующий воспалительных реакций. В настоящее время общепризнано, что резидентные клетки ЦНС в ответ на повреждение или внедрение инфекционных агентов развивают воспалительный и иммунный ответ, направленный на восстановление гомеостаза мозга [1]. Ранний и эффективный локальный ответ тем более необходим, что ЦНС изолирована гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) от клеток иммунной системы и гуморальных факторов иммунной защиты. Кроме того, в тканях ЦНС нет необходимых компонентов для полноценного представления антигена Т-лимфоцитам — антигенпредставляющих (АПК) дендритных клеток и экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) на имеющихся клетках. В связи с этим иммунная система мозга способна осуществлять лишь механизмы врожденного иммунитета, тогда как клетки специфического адаптивного иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты) поступают из циркуляции с помощью специальных механизмов преодоления ГЭБ.

Клетки, участвующие в иммунной защите ЦНС

При инфекциях, распространяющихся с кровью, главными реактивными клетками являются периваскулярные макрофаги мозга, которые продуцируют интерлейкин (IL)-1 β и фактор некроза опухолей (TNF)- α . Мишенью этих цитокинов служит эндотелий, в котором IL-1 β и TNF- α усиливают экспрессию молекул адгезии, обеспечивая инфильтрацию иммунных клеток в окружающие ткани [2].

При проникновении возбудителя или его антигенов в паренхиму мозга врожденный иммунный ответ осуществляют резидентные клетки — микроглия, астроциты и даже нейроны [3]. Способность нейронов к самозащите показана в опытах *in vitro*: внеклеточные стимулы вызывают в этих клетках экспрессию иммунных факторов, характерных для лимфоидной ткани [4]. В частности, недавно идентифицированный клеточный антивирусный протеин — аполипопротеин В, каталитический, подобный полипептиду 3G энзим (АРОВЕС3G), экспрессирован не только в клетках иммунной системы, но и в клетках ЦНС, включая нейроны [5].

Микроглия является популяцией резидентных макрофагов ЦНС и, обладая многими функциями

макрофагов, обеспечивает первую линию защиты против инвазивных патогенов. Клетки микроглии снабжены широким репертуаром «паттерн распознающих рецепторов», включая члены семейства Toll-рецепторов (TLR) и фагоцитарные рецепторы, которые совместно осуществляют функции распознавания возбудителей. Связывая эти рецепторы, клетки микроглии приобретают активированный фенотип, характеризующийся способностью к пролиферации, миграции к очагу инфекции и фагоцитозу. Кроме того, активация микроглии вызывает продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые осуществляют несколько функций: прямое уничтожение возбудителя или активацию фагоцитирующих клеток, а также рекрутирование из периферии и активацию иммунных клеток, инфильтрирующих ткани инфицированного мозга. Микроглия распознает и отвечает на широкий ряд возбудителей, способных колонизировать ЦНС, включая бактерии, вирусы и грибы [6]. Показано, что клетки микроглии конститутивно экспрессируют небольшое количество TLR1, TLR2, TLR6 и рецептора макрофагов CD14, возрастающее при экспозиции микроглии с пептидогликаном клеточной стенки бактерий [7]. Рецепторами распознавания липополисахаридов (ЛПС) бактерий служат CD14 и TLR4, которые конститутивно экспрессированы в циркумвентрикулярных органах, хороидальном сплетении и мозговых оболочках. Циркулирующий ЛПС вызывает быструю активацию генов CD14 и TLR4, а также широкого ряда медиаторов воспаления в этих образованиях, тогда как в отдаленных от них местах, как и в паренхимальной микроглии, ответ на ЛПС развивается медленнее. Система врожденного иммунного ответа в тканях мозга тонко регулируется на уровне транскрипции генов. Кратковременная активация этой системы, по-видимому, не причиняет вреда нейронам [8].

Однако микроглия, участвуя не только в элиминации возбудителя, но и в восстановлении поврежденных участков мозга, синтезирует как нейротрофические, так и нейротоксические факторы, с чем связаны неврологические дисфункции при инфекциях ЦНС [9, 10]. Высвобождение медиаторов воспаления клетками микроглии или рекрутированными в ЦНС клетками адаптивной иммунной системы может вести к повреждению тканей ЦНС и нейродегенерации. Таким образом, активация микроглии через TLR имеет двоякий эффект — запуск ответа, необходимого для уничтожения возбудителя, и риск нейротоксических процессов в ЦНС. Исход TLR-индуцированной активации микроглии зависит от тонкого баланса между защитным и повреждающим эффектами этой активации [11]. Установлено, что в контроле реакций врожденного иммунитета клетками ЦНС

участвует ряд ключевых регуляторных факторов, среди которых важное место занимают нейроиммунные регуляторные протеины (CD95L, TNF, CD200, CD47, CD55, CD46, сиаловые кислоты, C3a, HMGB1), которые блокируют врожденный иммунитет на клеточном и молекулярном уровнях, подавляя воспаление [10]. Обсуждается роль рецепторов хемокинов, в частности, CCR5, экспрессированном в клетках ЦНС, в модуляции локальных иммунных реакций и нейропротекторных механизмах [12].

Другой тип резидентных клеток — астроциты (макроглия), составляющие большинство клеток нейроглии, в состоянии покоя и активации экспрессируют преимущественно TLR3, основной рецептор вирусов, проникших в ЦНС. Кроме самого рецептора, астроциты экспрессируют также все адапторы — молекулы, необходимые для передачи сигнала от TLR (MyD88 и др.). Экспозиция астроцитов с IFN- γ , IL-1 β и IFN- β значительно усиливает экспрессию ими TLR3, но не других TLR. По-видимому, именно астроциты обеспечивают основную линию защиты при вирусных инфекциях ЦНС [13]. Позднее установлено, что не только астроциты, но и микроглия экспрессирует TLR3, тогда как антивирусный иммунный ответ на периферии поддерживается кооперацией разных TLR (3, 7/8 и 9) [14]. Врожденный иммунитет к вирусным инфекциям ЦНС в значительной степени обусловлен генетически детерминированным уровнем экспрессии TLR3 в тканях мозга. Так, у детей, переносящих энцефалит, вызванный herpes simplex virus-1 (HSV-1), обнаружен дефицит TLR3, обусловленный доминантно-негативной аллелью гена этого рецептора [15]. TLR-индуцированный иммунный ответ необходим для подавления репликации вируса и перевода его в латентную фазу, а также для поддержания антивирусного состояния в дальнейшем, препятствующего реактивации вируса. Однако высвобождение медиаторов воспаления, включая реактивные кислородные радикалы, вызывает коллатеральное повреждение нервной ткани с гибелью клеток и развитием патологических очагов в ЦНС. Данные свидетельствуют, что избыточная активация TLR ведет скорее к неблагоприятному исходу, чем к эффективной защите от вируса. В связи с этим активно изучается антивирусное и адъювантное действие различных лигандов TLR в поисках молекул терапевтического воздействия для снижения неоправданного повреждения ЦНС [14].

В ходе активации клетки микроглии начинают экспрессировать некоторое количество молекул МНС и приобретают антигенпрезентирующие свойства. Это позволяет им стимулировать адаптивный иммунный ответ против инфицирующего агента. Однако основная масса антигенспецифи-

ческих Т- и В-лимфоцитов формируется на периферии и поступает в ткани ЦНС через активированный эндотелий ГЭБ. Из этого следует, что исход инфекции ЦНС в значительной мере зависит от эффективности системного адаптивного иммунного ответа на антигены возбудителя. Показано, в частности, что низкий уровень в крови CD8+ Т-лимфоцитов служит достоверным предиктором прогрессирующей энцефалопатии у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (HIV-1) [16]. У пациентов с HIV-индуцированным энцефалитом обнаружено значительно большее количество В-лимфоцитов в тканях мозга, чем у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (AIDS) без вовлечения в процесс ЦНС. Однако число В-клеток в ЦНС прямо коррелировало с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов в крови и было гораздо меньше популяции В-лимфоцитов, инфильтрирующих мозг у пациентов с энцефалитами иной этиологии. Эти сопоставления свидетельствуют о том, что противовирусный иммунный ответ в ЦНС требует присутствия В-лимфоцитов, специфичных к антигенам возбудителя, и что CD4+ Т-лимфоциты играют важную роль в рекрутировании В-клеток в ЦНС [17].

Иммунорегуляторные пептиды (цитокины) в патогенезе инфекций ЦНС

Защита против вирусных инфекций ЦНС решающим образом зависит от ранней продукции интерферонов (IFN) I типа и экспрессии IFN-индуцированных генов, которые функционируют как эффекторы врожденного противовирусного иммунитета [14]. Показано, что экспрессия антивирусного протеина APOBEC3G в нейронах и астроцитах усиливается под воздействием IFN как I, так и II типов (IFN- α , IFN- β и IFN- γ) [5]. В одной из последних работ установлен противовирусный эффект нового члена семейства IFN I типа — IFN- λ . В инфицированных HSV-1 и обработанных IFN- λ астроцитах и нейронах репликация вируса значительно снижалась: происходила редукция синтеза вирусной ДНК и белков. Показано, что обработка астроцитов и нейронов IFN- λ ведет к стимуляции синтеза IFN- α/β , активации некоторых IFN-зависимых генов и экспрессии IFN регуляторных факторов (IRF) в астроцитах и нейронах [18].

Роль IFN I и II типов в запуске врожденного иммунного ответа в ЦНС реализуется через стимуляцию экспрессии TLR на поверхности резидентных клеток, в частности, TLR3 на астроцитах [13]. Считают, что IFN- γ (IFN II) играет центральную роль в элиминации вирусов из ЦНС. Показано, что нейроны отвечают на IFN- γ подобно периферическим фибробластам и лимфоцитам. Установлена важная роль IFN- γ в патогенезе ряда вирусных инфекций ЦНС (вызванными вирусом кори /MV/, HSV-1 и

вирусом везикулярного стоматита /VSV/). IFN- γ индуцирует IRF и NO синтетазу I типа с продукцией NO, играющей существенную роль в элиминации вируса из нейронов [19]. Астроциты, активированные IFN- γ , отвечают на связывание TLR3 (но не других TLR) продукцией IL-6, что говорит о связи этих двух цитокинов в противовирусном иммунном ответе [13].

Связывание TLR3 индуцирует в культуре астроцитов продукцию TNF- α и целого ряда хемокинов: CCL2(MCP-1), CCL5(RANTES), CCL20(MIP-3 α) и CXCL10(IP-10) [13]. Хемокины (малые индуцибельные цитокины), привлекающие иммунные клетки в ЦНС и активирующие их *in situ*, по современной классификации разделены на 4 группы по положению в молекуле остатков цистеина — CXC, CC, C и CX3C (α -, β -, γ - и δ -хемокины соответственно). Большинство из них, наряду с обозначением по новой классификации, сохраняют и прежнее, функциональное название [20]. Хемокины являются ключевыми медиаторами селективной миграции лейкоцитов разного типа при воспалении в ЦНС. Показано, что астроциты плода человека в отсутствие какой-либо стимуляции в культуре экспрессируют mRNA для множества рецепторов хемокинов, при этом TNF- α и IL-1 β значительно повышают уровень экспрессии ряда из них. Примечательно, что TNF- α в синергизме с IFN- γ индуцируют в астроцитах экспрессию mRNA и синтез рецепторов хемокинов CXCR4 и CCR5, одновременно являющихся корецепторами HIV, что, по-видимому, служит важным звеном патогенеза HIV-инфекции ЦНС. Эта комбинация цитокинов наиболее эффективно стимулирует также продукцию астроцитами хемокинов CXCL10(IP-10), CCL5(RANTES), CXCL9(MIG), CCL2(MCP-1) и CXCL8(IL-8). Следовательно, астроциты служат важным источником хемокинов в ЦНС, функционируя в зависимости от регуляции цитокинами, в особенности TNF- α и IFN- γ [21]. Позднее другие авторы обнаружили, что продукция астроцитами CXCL8(IL-8) усиливается под действием цитокинов TNF- α и IL-1 β , источником которых служат макрофаги, инфицированные HIV-1. CXCL8(IL-8), вызывающий хемотаксис не только нейтрофилов, но и моноцитов, вероятно, участвует в моноцитарной инфильтрации ЦНС, характерной для HIV-1-ассоциированной деменции [22].

Установлено, что клетки микроглии плода тоже секретируют *in vitro* набор хемокинов, в частности, под воздействием растворимого вирусного белка — Tat, регулятора транскрипции HIV-1. Взаимодействие микроглии с Tat ведет к драматическому повышению синтеза и секреции хемокинов CCL2, CXCL8, CXCL10, CCL3, CCL4 и CCL5, при этом их индукция регулируется отдельно. Поскольку вирусный протеин Tat обнаруживается в ЦНС

HIV-инфицированных лиц, авторы полагают, что этот белок способен изменять баланс хемокинов в ЦНС и, соответственно, усиливать инфильтрацию клеток-эффекторов воспаления, внося свой вклад в нейропатогенез HIV-1-инфекции [23].

Некоторые хемокины, например, индуцированный IFN- γ пептид-10 (IP-10/CXCL10), обладают нейротоксическими свойствами, что ставит вопрос об участии этих медиаторов воспаления в патогенезе HIV-энцефалита с деменцией. Астроциты, обильно представленные в ЦНС, служат важным резервуаром CXCL10, участвующего в патофизиологии HIV-1-ассоциированной деменции. Индукция в культуре астроцитов mRNA и белка CXCL10 вирусом HIV-1 усиливается провоспалительными цитокинами TNF- α и IFN- γ . Авторы предполагают, что взаимодействие HIV-1 с системой цитокинов хозяина и в организме пациента с HIV-инфекцией может вести к усиленной экспрессии нейротоксического хемокина CXCL10 [24]. Как протективные иммунные медиаторы цитокины функционируют во взаимодействии с другими медиаторами, включая сам вирус и его белки, вызывая изменения баланса между протективным и токсическим эффектами в ЦНС. Выделяют участие некоторых известных элементов врожденного иммунитета в нейропатогенезе HIV-инфекции: 1) кооперативное взаимодействие IFN- γ с факторами хозяина и вируса, например, происходящего из тромбоцитов фактора роста (PDGF) и вирусного белка Tat; 2) ответ астроцитов на вирусную инфекцию; 3) протективная роль PDGF и хемокина MCP-1 (CCL2) в выживаемости нейронов при воздействии белка Tat. Различные компоненты врожденного иммунитета мозга формируют функциональную иммунную сеть, регулиующую баланс между токсическим и протективным ответами. Вероятно, именно существование такой сети объясняет возможность длительного временного интервала (десяtkи лет) между проникновением HIV в ЦНС и первыми проявлениями неврологических осложнений HIV-инфекции [25].

Система цитокинов включает собственные факторы, ограничивающие воспаление и повреждение ЦНС — противовоспалительные цитокины. Ряд вирусов не вызывают значительного провоспалительного ответа в астроцитах, но индуцируют иммунные регуляторные факторы в ходе воспаления. Так, изучая экспрессию генов 268 цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и их рецепторов в культуре астроцитов взрослых лиц, обнаружили, что герпес-вирус человека 6а (HHV-6A) сам по себе слабо влияет на генный профиль астроцитов, но существенно изменяет их ответ на провоспалительные цитокины. В условиях воздействия HHV-6A астроциты, стимулированные TNF- α и IL-1 β , экспрессировали высокий уровень противовоспалительных медиаторов, включая IL-10 и IL-11, хемо-

таксических факторов, факторов роста и факторов, контролирующих продукцию IFN I типа [26]. Напротив, HSV-1 индуцирует в клетках микроглии человека мощный синтез провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1 β , CCL5(RANTES) и CXCL10(IP-10). Оценивая возможную модуляцию ответа противовоспалительными цитокинами IL-4, IL-10 и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), установили существенную супрессию продукции TNF- α , IL-1 β , CCL5(RANTES), но не CXCL10(IP-10) под влиянием IL-10 [27].

Главный противовоспалительный цитокин — IL-10 — синтезируется клетками нейроглии и ограничивает неврологические симптомы при инфекциях ЦНС, рассеянном склерозе (РС), инсультах и болезни Альцгеймера. Этот цитокин повышает выживаемость нейронов и клеток глии, блокируя эффекты провоспалительных цитокинов и усиливая сигналы к выживанию клетки. Особую роль противовоспалительные цитокины играют при инфекциях, индуцирующих в ЦНС наиболее эффективный, но и самый повреждающий иммунный ответ Th1-типа. Так, контроль хронической инфекции *Toxoplasma gondii* обеспечивается преимущественно присутствием IFN- γ в ЦНС. Но активированные IFN- γ клетки микроглии участвуют как в контроле размножения возбудителя, так и в повреждении тканей ЦНС при ряде заболеваний. Главным токсическим метаболитом является NO, синтезируемый клетками активированной микроглии и вызывающий повреждение нейронов при инфекции *T. gondii*. Однако при этой инфекции запускаются и регуляторные механизмы, позволяющие избежать значительного повреждения нейронов в рамках протективного иммунного ответа Th1-типа. Как установлено, эти механизмы включают аутокринную секрецию IL-10 клетками микроглии и продукцию простагландина E-2 инфицированными *T. gondii* астроцитами [28].

Таким образом, локальные реакции иммунной защиты и воспаления играют двойственную роль в патогенезе инфекций ЦНС, обеспечивая уничтожение возбудителя, но и усугубляя повреждение тканей. Баланс между этими эффектами поддерживается сложным набором регуляторных механизмов, ограничивающих избыточный воспалительный стимул и защищающих ткани ЦНС от повреждения. Воспалительные стимулы или продукты клеток воспаления индуцируют экспрессию регуляторов негативной обратной связи, таких как белки семейства супрессоров сигнала от цитокинов (SOCS), антиоксидантные энзимы и противовоспалительные цитокины. Наибольший вклад этих факторов негативной регуляции обеспечивают избыточные в ЦНС астроциты, что предохраняет микроглию от гиперактивации. Полагают, что выраженность и продолжительность воспаления в ЦНС тонко регулируется путем взаимодействия

комплекса механизмов для достижения максимального антипатогенного эффекта при наименьших тканевых повреждениях [29].

Литература

- Lucas, S. The role of inflammation in CNS injury and disease / S. Lucas, N. Rothwell, R. Gibson // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — V. 147 (Suppl.1). — P. 232–240.
- Konsman, J. (Peri)vascular production and action of pro-inflammatory cytokines in brain pathology / J. Konsman, B. Drukarch, A. Van Dam // *Clin. Sci.* — 2007. — V. 12, № 1. — P. 1–25.
- Falsig, J. Molecular basis for detection of invading pathogens in the brain / J. Falsig [et al.] // *J. Neurosci. Res.* — 2008. — V. 86, № 7. — P. 1434–1447.
- Charaborty, S. Neurons under viral attack: victims or warriors? / S. Charaborty [et al.] // *Neurochem Int.* — 2010. — V. 56, № 6–7. — P. 727–735.
- Wang, Y. Expression and regulation of antiviral protein APOBEC3G in human neuronal cells / Y. Wang [et al.] // *J. Neuroimmunol.* 2009. — V. 206, № 1–2. — P. 14–21.
- Mariani, M. Microglia in infectious diseases of the central nervous system / M. Mariani, T. Kielian // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2009. — V. 4, № 4. — P. 448–461.
- Kielian, T. Characterization of microglial responses to *Staphylococcus aureus*: effects on cytokine, costimulatory molecule, and Toll-like receptor expression / T. Kielian, P. Mayes, M. Kielian // *J. Neuroimmunol.* — 2002. — V. 130, № 1–2. — P. 86–99.
- Rivest, S. Molecular insights on the cerebral innate immune system // *Brain Behav. Immun.* — 2003. — V. 17, № 1. — P. 13–19.
- Garden, G. Microglia biology in health and disease / G. Garden, T. Möller // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2006. — V. 1, № 2. — P. 127–137.
- Griffiths, M. Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins / M. Griffiths, J. Neal, P. Gasque // *Int. Rev. Neurobiol.* — 2007. — V. 82. — P. 29–55.
- Lehnardt, S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury / S. Lehnardt // *Glia.* — 2010. — V. 58, № 3. — P. 253–263.
- Sorce, S. The chemokine receptor CCR5 in the central nervous system / S. Sorce, R. Myburgh, K. Krause // *Prog. Neurobiol.* — 2011. — V. 93, № 2. — P. 297–311.
- Farina, C. Preferential expression and function of Toll-like receptor 3 in human astrocytes / C. Farina [et al.] // *J. Neuroimmunol.* — 2005. — V. 159, № 1–2. — P. 12–19.
- Suh, H. Toll-like receptors in CNS viral infections / H. Suh, C. Brosnan, S. Lee // *Curr. Top Microbiol. Immunol.* — 2009. — V. 336. — P. 63–81.
- Zhang, S. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis / S. Zhang [et al.] // *Science.* — 2007. — V. 317, № 5844. — P. 1522–1527.
- Sánchez-Ramón, S. Low blood CD8+ T-lymphocytes and circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children / S. Sánchez-Ramón [et al.] // *Pediatrics.* — 2003. — V. 111, № 2. — P. 168–175.
- Anthony, I. Effects of human immunodeficiency virus encephalitis and drug abuse on the B lymphocyte population of the brain / I. Anthony, D. Crawford, J. Bell // *J. Neuroimmunol.* — 2004. — V. 10, № 3. — P. 181–188.
- Li, J. Interferon-lambda inhibits herpes simplex virus type 1 infection of human astrocytes and neurons / J. Li [et al.] // *Glia.* — 2011. — V. 59, № 1. — P. 58–67.
- Chesler, D. The role of IFN-gamma in immune responses to viral infections of the central nervous system / D. Chesler, C. Reiss // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2002. — V. 13, № 6. — P. 441–454.
- Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 552 с.
- Croitoru-Lamoury, J. Expression of chemokines and their receptors in human and simian astrocytes: evidence for a central role of TNF-alpha and IFN-gamma in CXCR4 and CCR5 modulation / J. Croitoru-Lamoury [et al.] // *Glia.* — 2003. — V. 41, № 4. — P. 354–370.
- Zheng, J. HIV-1-infected and/or immune-activated macrophages regulate astrocyte CXCL8 production through IL-1-beta and TNF-alpha: involvement of mitogen-activated protein kinases and protein kinase R / J. Zheng [et al.] // *J. Neuroimmunol.* — 2008. — V. 200, № 1–2. — P. 100–110.
- D'Aversa, T. Expression of chemokines by human fetal microglia after treatment with the human immunodeficiency virus type 1 protein Tat / T. D'Aversa, K. Yu, J. Berman // *J. Neurovirol.* — 2004. — V. 10, № 2. — P. 86–97.
- Williams, R. Proinflammatory cytokines and HIV-1 synergistically enhance CXCL10 expression in human astrocytes / R. Williams [et al.] // *Glia.* — 2009. — V. 57, № 7. — P. 734–743.
- Yao, H. HIV neuropathogenesis: a tight rope walk of innate immunity / H. Yao [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2010. — V. 5, № 4. — P. 489–495.
- Meeuwssen, S. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6a / S. Meeuwssen [et al.] // *J. Neuroimmunol.* — 2005. — V. 164, № 1. — P. 37–47.
- Marques, C. Interleukin-10 attenuates production of HSV-induced inflammatory mediators by human microglia / C. Marques [et al.] // *Glia.* — 2004. — V. 47, № 4. — P. 358–366.
- Rozenfeld, C. Soluble factors released by *Toxoplasma gondii*-infected astrocytes down-modulate nitric oxide production by gamma-interferon-activated microglia and prevent neuronal degeneration / C. Rozenfeld [et al.] // *Infect. Immun.* — 2003. — V. 71, № 4. — P. 2047–2057.
- Yang, M. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation / M. Yang, K. Min, E. Joe // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — V. 85, № 11. — P. 2298–2305.

Авторский коллектив:

Железникова Галина Федоровна — руководитель лаборатории иммунологии и аллергологии отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н. профессор, тел. 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com.

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н. профессор, тел. 8(812)234-90-06, e-mail: rmtc@mail.ru.

НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВОГО МЕНИНГИТА В ПЕРИОДЕ РАЗГАРА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

В.В. Пилипенко¹, Ю.В. Лобзин², В.Л. Пастушенков³, В.Е. Карев², М.О. Волкова²

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

²Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

³Ассоциация независимых клинично-диагностических лабораторий Ситилаб, Москва

Some pathogenetic aspects of experimental pneumococcal meningitis in acute period

V.V. Pilipenko¹, Yu.V. Lobzin², V.L. Pastushenkov³, V.E. Karev², M.O. Volkova²

¹St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

²Research Institute of Children's Infections FMBA Russia, Saint-Petersburg

³Citylab Independent Clinic Diagnostic laboratories Association, Moscow

Резюме. В экспериментальной модели периода разгара (первые 72 часа) пневмококкового менингита на мышцах с естественным течением заболевания исследованы морфологические проявления нарушений церебральной микроциркуляции в коре головного мозга (ГМ) с полуколичественной объективной их оценкой с использованием морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений (МИ ЦМВН). Также изучена динамика изменения концентраций малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (ВГ) и активности глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ф-ДГ) в ткани коры головного мозга (ГМ) мышей с 24-, 48- и 72-часовой длительностью заболевания. Показана выраженность нарушений церебральной микроциркуляции в коре ГМ, характеризующаяся величиной МИ ЦМВН $6,36 \pm 1,43$ баллов, $6,81 \pm 1,58$ баллов и $7,74 \pm 2,06$ баллов при 24-, 48- и 72-часовой длительности экспериментального заболевания соответственно. Также отмечено отсутствие достоверных морфологических признаков необратимых дегенеративных изменений нейронов коры ГМ на фоне максимально выраженных тканевых проявлений оксидативного стресса в исследованном периоде экспериментального пневмококкового менингита.

Ключевые слова: пневмококковый менингит, экспериментальная модель, кора головного мозга, церебральные микроваскулярные нарушения, малоновый диальдегид, восстановленный глутатион.

Введение. Медицинская и социальная значимость бактериальных гнойных менингитов (БГМ) определяется тяжестью патологии, высокой вероятностью развития жизнеугрожающих осложнений и резидуальных явлений, а также летальностью, достигающей при некоторых нозологических формах 30–60% и более [1, 2, 3]. Морфологическая характеристика посмертных изменений в ЦНС больных БГМ свидетельствует, в том числе, о

Abstract. Morphological displays of cerebral microcirculation derangements in a brain cortex with their semiquantitative estimation have been studied in experimental mice model of the first 24-72 hours period of pneumococcal meningitis. Also displays oxidative stress and activity antioxidative protection system by means of definition of markers of these processes — malondialdehyde, reduced glutathione and glucose-6-phosphate-dehydrogenase activity have been investigated. The received results testify to morphological signs of the expressed derangements of cerebral microcirculation in a brain cortex already by first 24 hour of an experimental meningitis. The maximum expressiveness oxidative stress and activity antioxidative protection system of reduced glutathione with the max activity of glucose-6-phosphate-dehydrogenase in a mice brain cortex was noted at first 48 hour durations of experimental disease. Signs of irreversible changes of mice cortex neurons are not revealed at 24–72-hour duration of experimental pneumococcal meningitis.

Key words: pneumococcal experimental meningitis, brain cortex, cerebral microcirculation, malondialdehyde, reduced glutathione.

выраженности не только гнойного воспалительного процесса, но и нарушений церебрального кровотока. Литературные данные, представленные исключительно в виде «качественных» описаний, затрагивают преимущественно мозговые оболочки и периваскулярные участки ткани головного мозга (ГМ) [4, 5, 6]. В то же время морфологическая характеристика нарушений церебральной микроциркуляции в коре ГМ в периоде разгара бактери-

ального субарахноидального воспаления изучена недостаточно.

Изучение патогенеза поражения ткани ГМ и морфологических изменений в ткани ГМ при бактериальном субарахноидальном воспалении, как и при любой нейроинфекционной патологии, возможно только при аутопсийных исследованиях посмертно. Очевидно, что период разгара (первые 24–72 часа) заболевания может изучаться только экспериментально, в условиях моделирования БГМ на животных. Это обуславливает актуальность изучения патогенетических звеньев бактериального субарахноидального воспаления, в том числе баланса тканевых процессов свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ), а также нарушений церебрального кровотока, обуславливающих, в числе прочих, ациклическое течение БГМ, стойкий резидуальный неврологический дефицит или летальный исход заболевания [7, 8].

Цель исследования — в экспериментальной модели пневмококкового менингита (ПкМ) на мышах изучить выраженность процессов свободно-радикального окисления (СРО), активность системы антиоксидантной защиты (АОЗ), а также объективно оценить выраженность церебральных микроваскулярных нарушений в ткани коры ГМ в первые 24–72 часа заболевания, т.е. в периоде разгара.

Материалы и методы. При планировании эксперимента выбрана модель пневмококкового менингита (ПкМ) на мышах, в том числе с учетом известной тяжести поражения ЦНС именно при пневмококковой природе менингита [9–12]. За основу эксперимента была взята методика экспериментального моделирования ПкМ, выполненная ранее М.О. Волковой (1993) [13].

В качестве объекта эксперимента были использованы 108 белых беспородных мышей, самцов, весом 10–14 г, из которых на 24 мышах выполнены предварительные исследования по отработке заражающей дозы микробной взвеси и путей ее введения, 68 мышей составили 3 основных экспериментальных группы — 22 мыши с 24-часовой длительностью (группа «24»); 22 мыши с 48-часовой длительностью (группа «48») и 24 мыши с 64–72 часовой длительностью ПкМ (группа «72»). Контрольную группу (группа «К») составили 16 мышей, из которых 6 мышам внутрибрюшинно и 8 мышам интраназально вводился стерильный физиологический раствор в количестве 0,5 мл, 2 мышам ничего не вводилось. Мыши группы «К» содержались в отдельном помещении вивария. У мышей группы «К» заболевание не развилось, и в соответствии с задачами эксперимента мыши были умерщвлены после 72 часов наблюдения с последующими исследованиями коры ГМ.

Лабораторные животные содержались в соответствии с действующими нормативными актами, регламентирующими правила устройства, оборудования и содержания экспериментально-биологических клиник, кормления и бережного обращения с лабораторными животными.

В качестве заражающего агента использована культура *Str. pneumoniae I серовара*, полученная из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) 13-летней девочки, больной ПкМ с летальным исходом заболевания, находившейся на лечении в клинике нейроинфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», Санкт-Петербург. Данный штамм обладал выраженными инвазивными свойствами — титром антигиалуронидазной активности 1/32 у.е., определенным по методу МакКлина в модификации М.О. Волковой (1993), высокой гемолитической активностью с титром пневмолизина 1/64 и выраженными капсульными свойствами, подтвержденными методом ИФА и в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). В качестве заражающей использовалась взвесь культуры с подобранным содержанием возбудителя 10^4 КОЕ в 0,5 мл стерильного физиологического раствора.

Маркерная оценка баланса выраженности процессов СРО и АОЗ в коре ГМ в динамике экспериментального ПкМ изучена с помощью одновременного определения тканевых концентраций малонового диальдегида (МДА), являющегося одним из основных оксидантов и маркеров оксидативного стресса, и восстановленного глутатиона (ВГ), антиоксидантная роль которого достаточно хорошо изучена. Также исследована динамика изменения активности фермента глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-фДГ), принимающего активное участие в восстановлении глутатиона из его окисленных форм [14, 15]. Маркерное изучение процессов СРО и АОЗ в гомогенатах коры ГМ выполнено с использованием следующих методов:

1. Определение концентрации МДА по методу Uchiyama M. et al., 1978, в модификации [14]. Результат оценивался в нмоль/г ткани.

2. Определение концентрации ВГ коры ГМ с использованием 5,5'-ди-тио-бис(-2-нитробензойной) кислоты (ДТНБ) по методу G.L. Ellman (1959) в модификации [14]. Результат оценивался в мкмоль/г ткани.

3. Определение активности г-6ф-ДГ в гомогенатах коры ГМ методом жидкофазной цитофотометрии [14]. Результат оценивался в мкмоль/(мин·г ткани).

Морфологические исследования аутопатов ГМ мышей группы «К» и опытных групп «24», «48» и «72» проводились по общепринятым стандартным методикам обработки и фиксации тканей ГМ, проводки, изготовления и окраски препаратов с использованием методов окраски гематоксилином

и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону с докраской на эластические волокна.

Микроскопия осуществлялась с использованием световых микроскопов Leica (Германия) и ЛОМО МИКМЕД-2 (Россия), увеличения $\times 200 - \times 1000$. Исследовались I–V слои коры ГМ.

Для объективной и сравнительной морфологической оценки выраженности нарушений церебральной микроциркуляции использован разработанный авторский метод расчета полуколичественного морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений (МИ ЦМВН), описанный ранее [16].

Исследование выполнялось на базе лабораторий отдела микроэкологии человека и лаборатории патоморфологии ФГУ «НИИДИ ФМБА России», а также лаборатории кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Экспериментальное исследование выполнено в рамках диссертационного и было одобрено решением Комитета по вопросам этики при ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, протокол № 87 от 23 декабря 2008 г.

Количество выполненных исследований и их характеристика представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика и количество исследований, выполненных в эксперименте

Параметры	Число исследований
Определение массы ГМ, мкг	84
Определение концентрации МДА, нмоль/г ткани	84
Определение концентрации ВГ, мкмоль/г ткани	84
Определение активности Г-6-ф-ДГ, мкмоль/(мин·г ткани)	84
Определение МИ ЦМВН, в баллах	84
ВСЕГО	420

Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$), медианы и интерквартильного размаха ($Me[Q_{25\%}; Q_{75\%}]$). Различия средних значений количественных показателей в независимых выборках оценены по Т-тесту Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). В исследовании использовались пакеты прикладных программ: SPSS 18, OpenEpi 2.2.1, Statistica for Windows 8.0 — для статистического анализа, Microsoft Office

2003 — для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [17, 18].

Результаты и обсуждение. При внешнем осмотре ГМ мышей опытных групп было отмечено, что если в группе «24» макроскопически ГМ отличался от такового в группе контроля размером, массой, легкой сглаженностью поверхностного рельефа и незначительной мутностью оболочек, то в группах «48» и «72» макроскопически имели место объективные признаки более тяжелого острого бактериального поражения оболочек и вещества головного мозга — значительное увеличение массы и объема ГМ мышей, при этом в момент вскрытия полости черепа мышей групп «24», «48» и «72» большие полушария и мозжечок легко самостоятельно «вывихивались» в секционное окно. Макроскопически оболочки мозга были мутными, с видимыми скоплениями жидкого гноя на базальной и конвекситальной поверхностях коры и medulla, расширенными венозными сосудами, поверхность мозга сглажена, с внешними признаками геморрагического пропитывания и видимыми кровоизлияниями в оболочках и паренхиме ГМ.

Масса ГМ мышей опытных групп «24», «48» и «72» была статистически достоверно больше ($p < 0,005$) массы ГМ мышей группы контроля, в среднем в 1,6 раза (см. табл. 1), что, наряду с поведенческими реакциями мышей, а также макро- и микроскопическими признаками острого бактериального субарахноидального воспаления с высевом культуры *Str. pneumoniae* I серовара подтвердило корректность эксперимента.

Морфологические изменения в ткани ГМ мышей группы контроля заключались в остром венозном полнокровии, слабо или умеренно выраженном отеке мягких мозговых оболочек. В коре ГМ наблюдалось острое венозное полнокровие, слабо или незначительно выраженный периваскулярный отек и непостоянные признаки дистрофических изменений нейронов. Глиальная (микроглиальная) реакция практически отсутствовала или была слабо выражена. В целом, выявленная морфологическая картина соответствовала острым терминальным изменениям коры ГМ вследствие острой остановки дыхания и церебрального кровообращения, обусловленных острой смертью, не связанной с субарахноидальным воспалением.

Морфологические изменения ткани ГМ мышей группы «24» характеризовались более выраженным венозным полнокровием и отеком мягких мозговых оболочек, вплоть до резко выраженного (рис. 1).

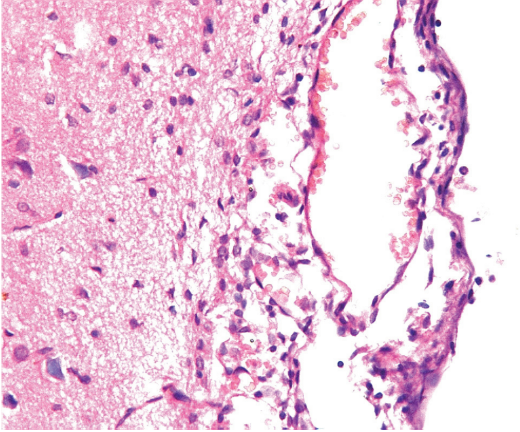


Рис. 1. Мягкая мозговая оболочка и кора больших полушарий ГМ мыши группы «24». Отек мягкой мозговой оболочки, скудная, преимущественно моноцитарная инфильтрация; умеренно выраженный перичеселлюлярный отек и дистрофические изменения нейронов в поверхностных отделах коры. Окр. гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

При этом клеточная инфильтрация мягких мозговых оболочек, оставаясь еще преимущественно моноцитарной, т.е. «серозной», имела примесь полиморфноядерных лейкоцитов. Моноциты и полиморфноядерные лейкоциты демонстрировали выраженную макрофагальную активность в виде наличия многочисленных фагосом в цитоплазме, часть клеток воспалительного инфильтрата находилась в состоянии распада.

Изменения в ткани ГМ мышей групп «48» и «72» при сохранении выраженного гнойного экссудативного воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках в виде обильной преимущественно лейкоцитарной инфильтрации, отмечалось нарастание числа распадающихся лейкоцитов, формирующих, наряду с фибриновыми массами, некротический детрит. Сохранялось острое венозное полнокровие и очаговые кровоизлияния (рис. 2).

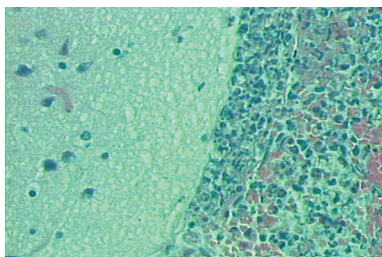


Рис. 2. Выраженный отек ткани ГМ, нейтрофильная инфильтрация и периваскулярные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке мыши группы «48». Окр. гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Прилежащая мозговая ткань была полнокровной, с очаговыми периваскулярными кровоизлияниями и периваскулярной клеточной инфильтрацией (представленной полиморфноядерными лейкоцитами).

Отмеченные уже к исходу 24 часов экспериментального заболевания, морфологические признаки расстройств микроциркуляции в коре ГМ сохранялись при длительности заболевания 48 и 72 часа. Обращали на себя внимание периваскулярный и перичеселлюлярный отек, периваскулярные кровоизлияния, а также дистрофические, и, в единичных случаях, некробиотические изменения нейронов коры ГМ (рис. 3).

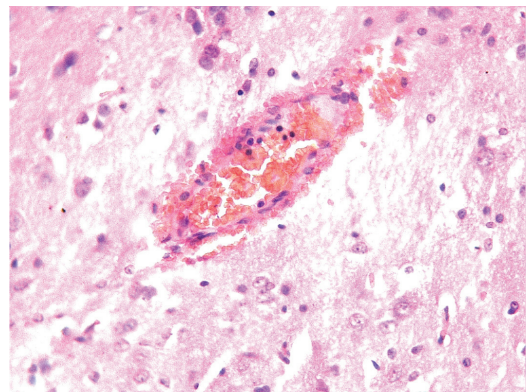


Рис. 3. Выраженный периваскулярный и перичеселлюлярный отек, периваскулярное кровоизлияние в ткани коры ГМ мыши группы «48». Окр. гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

В ткани ГМ мышей групп «48» и «72», наряду с признаками выраженного гнойного экссудативного воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках в виде обильной преимущественно лейкоцитарной инфильтрации, отмечалось нарастание числа распадающихся лейкоцитов, формирующих, наряду с фибриновыми массами, некротический детрит (см. рис. 2). Сохранялось острое венозное полнокровие и очаговые кровоизлияния. Прилежащая ткань ГМ с признаками острого венозного полнокровия, более выраженного периваскулярного и перичеселлюлярного отека, с диапедезными периваскулярными кровоизлияниями (см. рис. 3), периваскулярной клеточной инфильтрацией (представленной полиморфноядерными лейкоцитами), десквамацией эндотелия и преимущественно дистрофическими, в отдельных наблюдениях — некробиотическими изменениями нейронов. Здесь же отмечалась умеренно выраженная глиальная реакция.

Часть нейронов, преимущественно в зонах коры с наиболее выраженными дисциркуляторными нарушениями, имела признаки выраженных дистрофических нарушений и только единичные нейроны — признаки некробиотических изменений.

Выявленные морфологические признаки церебральных микроваскулярных нарушений впервые были оценены объективно, с применением разработанного ранее метода — расчета морфологического индекса церебральных микроваскулярных нарушений (МИ ЦМВН). Величина МИ ЦМВН (табл. 2) в аутоптатах ГМ мышей групп «24», «48» и «72» составила $5,36 \pm 1,43$ баллов, $7,31 \pm 1,58$ баллов и $8,54 \pm 2,06$ баллов соответственно, что статистически достоверно отличается от такового в группе контроля — $3,31 \pm 1,27$ баллов ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$), и составила $7,1 \pm 0,88$ баллов в среднем.

Полученные результаты свидетельствуют о быстром прогрессировании морфологических проявлений цереброваскулярных нарушений, в том числе микроваскулярных, в условиях субарахноидального бактериального воспаления с 2-кратным нарастанием величины МИ ЦМВН в коре ГМ мышей уже к исходу 24 часов экспериментального ПкМ по сравнению с группой контроля.

Выраженность процессов оксидативного стресса и активации системы АОЗ в ткани коры ГМ экспериментальных животных с 24-, 48- и 72-часовой

длительностью экспериментального заболевания оценена с помощью определения концентраций маркеров этих процессов — МДА и ВГ, а также активности Г-6ф-ДГ (табл. 3).

Данные таблицы 3 и динамика изменения показателей, представленная на рисунке 4, свидетельствуют, что в условиях экспериментальной модели периода разгара ПкМ развитие процессов СРО в субарахноидальном пространстве характеризовалось значительным (в 1,7 раза по сравнению с группой К) повышением концентрации МДА уже при 24-часовой длительности заболевания (группа «24»). По истечении 48 часов концентрация МДА увеличилась в 2,2 раза в группе «48» по сравнению с таковой в группе «24» и достигла максимальной величины в группе «72» ($13,89$ мкмоль/г). Полученные величины концентрации МДА в исследуемых группах статистически достоверно различаются при сравнении всех групп с контролем.

Не получено достоверных статистических различий при сравнении концентрации МДА в группах «48» и «72», что, возможно, свидетельствует о максимальной выраженности процессов СРО уже к 48 часам от начала воспаления.

Таблица 2

Общая величина МИ ЦМВН и его критериев в тканях ГМ мышей

Критерии	Средние величины МИ ЦМВН, баллы			
	Группа «24», n = 22	Группа «48», n = 22	Группа «72», n = 24	Группа «К», n = 16
МИ ЦМВН	$6,36 \pm 1,43^*$	$6,81 \pm 1,58^*$	$7,74 \pm 2,06^*$	$3,31^* \pm 1,27$

* — при сравнении величин различия между группами «24», «48» и «72» статистически не достоверны, $p > 0,05$, но по сравнению этих групп с группой «К» — статистически достоверны, $p < 0,005$.

Таблица 3

Содержание МДА, ВГ и активность Г-6-ф-ДГ в ткани коры ГМ мышей при экспериментальном ПкМ

Показатель, ед. изм.	Величина показателя в группах мышей, $\bar{X} \pm \sigma$			
	Группа «К», n = 16	Группа «24», n = 22	Группа «48», n = 22	Группа «72», n = 24
Масса ГМ*, мг	$311,22 \pm 26,76$	$498,36 \pm 25,85$	$533,50 \pm 37,85$	$547,08 \pm 32,33$
МДА**, мкмоль/г	$3,62 \pm 0,55$	$6,17 \pm 0,34$	$13,63 \pm 1,20$	$13,89 \pm 1,16$
ВГ***, мкмоль/г	$2,77 \pm 0,25$	$2,10 \pm 0,38$	$4,66 \pm 0,62$	$3,91 \pm 0,55$
Г-6-ф-ДГ****, мкмоль/(мин·г ткани)	$3,66 \pm 0,63$	$5,08 \pm 0,55$	$5,73 \pm 0,41$	$5,62 \pm 0,41$

* — различия между группой «К» и экспериментальными группами статистически достоверны ($p < 0,001 - 0,01$);

** — достоверны различия между группой «К» и экспериментальными группами ($p < 0,001 - 0,01$), нет различий между группами «48» и «72»;

*** — достоверны различия между группой «К» и экспериментальными группами, а также между группами «24» и «48» ($p < 0,001 - 0,01$), нет различий между группами «48» и «72»;

**** — достоверны различия между группой «К» и экспериментальными группами ($p < 0,001 - 0,01$), нет различий между группами «24», «48» и «72».

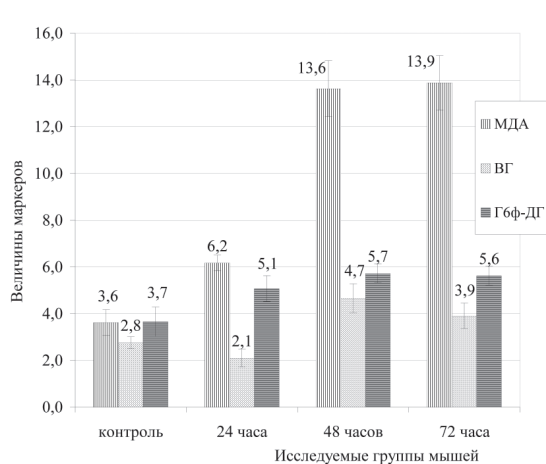


Рис. 4. Динамика изменения концентраций МДА, ВГ и активности Г-6-ф-ДГ в гомогенатах коры ГМ мышей при экспериментальном ПкМ

Отмечено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания ВГ в группе «24» по сравнению с контролем в 1,3 раза, что может быть объяснено дефицитом ВГ, связанным с активацией СРО в первые 24 часа экспериментального заболевания. Статистически достоверное ($p < 0,01$) увеличение концентрации ВГ в 1,7 раза в группе «48» по сравнению с контролем и в 2,2 раза — по сравнению с группой «24», вероятно, свидетельствует об активации процессов восстановления глутатиона за счет окисленных форм НАДФ, что косвенно подтверждается статистически достоверным повышением активности ключевого фермента пентозного цикла (Г-6-ф-ДГ в 1,4 раза и 1,6 раза в группах «24» и «48» соответственно) по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Отсутствие достоверных статистических различий при сравнении концентрации МДА, ВГ и активности Г-6-ф-ДГ в группах «48» и «72», свидетельствует о максимальной выраженности как процессов СРО, так и активации одной из основных систем АОЗ — системы глутатиона уже к 48 часам от начала воспаления.

Динамика изменения содержания ВГ характеризовалась статистически недостоверным ($p = 0,091$) снижением величины с $4,66 \pm 0,62$ мкмоль/г в группе «48» до $3,91 \pm 0,55$ мкмоль/г в группе «72».

Сравнение полученных величин показало высокую степень статистической достоверности различий (от $p < 0,01$ до $p < 0,001$) при сравнении показателей исследуемых групп «24», «48» и «72» с соответствующими показателями в группе контроля, а также между исследуемыми группами, за исключением отсутствия статистически значимых различий между показателями групп «48» и «72» (см. примечания к таблице 3).

Полученные данные свидетельствуют не только о морфологических признаках повреждения

церебральных микрососудов, т.е. церебрально-го альтеративного васкулита, но и о выраженных церебральных микроваскулярных нарушениях в целом, а следовательно, о патогенетической значимости нарушений микроциркуляции в коре ГМ в первые 24 — 48 ч периода разгара экспериментального ПкМ.

Следует отметить, что при морфологическом исследовании коры ГМ мышей групп «48» и «72» отсутствовали признаки необратимых некротических изменений большей части нейронов. В то же время выраженность церебральных микроваскулярных нарушений в коре ГМ опытных групп мышей «48» и «72» была очевидной.

Величина МИ ЦМВН, полуколичественно объективно характеризующая морфологические изменения в коре ГМ, свидетельствует о выраженности и патогенетической значимости цереброваскулярных нарушений в поражении коры ГМ при субарахноидальном бактериальном воспалении уже в периоде разгара заболевания — с первых его суток.

Полученные результаты соответствуют современным общебиологическим, патофизиологическим и биохимическим представлениям о роли активации процессов СРО в условиях не только бактериального воспаления, но и острых нарушений церебрального кровотока [13, 14, 20]. Динамика увеличения концентраций в ткани коры ГМ маркера оксидативного стресса — МДА, а также ВГ — одного из основных маркеров АОЗ, одновременно с соответствующим ростом активности Г-6-ф-ДГ, свидетельствуют о максимальной выраженности этих процессов уже к исходу 48 часов экспериментального заболевания. Это особенно очевидно при сравнении изменений концентрации/активности маркеров в парах групп «К» — «24» и «48» — «72». Кроме того, соответствующая динамика изменений концентраций МДА, ВГ и активности Г-6-ф-ДГ в ткани коры ГМ в периоде разгара экспериментального ПкМ свидетельствует о значимости баланса в системе «СРО — АОЗ» при субарахноидальном бактериальном воспалении.

Экспериментально доказанная максимальная выраженность процессов СРО в периоде разгара ПкМ при отсутствии значимых морфологических признаков распространенности некротических или некробиотических изменений нейронов коры ГМ свидетельствует о том, что проявления оксидативного стресса в ткани коры ГМ в периоде разгара заболевания не обуславливают развитие неизбежных, выраженных и необратимых неврологических последствий, обусловленных гибелью нейронов коры ГМ в первые 24 — 48 часов заболевания и, тем самым, не определяют фатальный исход заболевания. Вполне вероятно, что это может быть объяснено доказанной в эксперименте активацией системы восстановленного глутатиона и,

возможно, других систем АОЗ, что требует отдельных исследований. Кроме того, подобная устойчивость нейронов к оксидативному стрессу может быть объяснена известной пластичностью ткани ГМ, а также наличием в субарахноидальном пространстве незначительного количества макрофагальных клеток, протеолитических ферментных систем и других провоспалительных факторов, предопределяющих невозможность развития субарахноидального бактериального воспаления по «молниеносному» типу [19, 20, 21].

Литература

1. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Лобзин, Ю.В. Менингиты и менингоэнцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.А. Громыко. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 128 с.
3. Weisfelt, M. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series / M. Weisfelt, D. van de Beek, L. Spanjaard // *Lancet Neurol.* — 2006. — V. 5, № 2. — P. 123–129.
4. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.А. Чухловина. — СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. — 448 с.
5. Маньков, М.В. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей / М.В. Маньков, Р.А. Насыров // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2005. — № 3. — С. 59–61.
6. Miranda, J. Strategies and new developments in the management of bacterial meningitis / J. Miranda, A.R. Tunkel // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2009. — V. 23, № 4. — P. 925–943.
7. Pfister, H.W. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults / H.W. Pfister, G.D. Borasio, U. Dirnagl // *Neurology.* — 1992. — V. 42. — P. 1497–1504.
8. Tunkel, A.R. Acute meningitis / A.R. Tunkel, W.M. Scheld; ed. G. L. Mandell, J. E. Bennett, R. Dolin // *Principles and Practice of Infectious Diseases*; — 6th ed. — Philadelphia, 2005. — P. 1083–1125.
9. Покровская, Н.Я. Гнойные менингиты и менингоэнцефалиты / Н.Я. Покровская, В.И. Покровский // *Острые нейроинфекции у детей: рук. для врачей*; под ред. А.П.Зинченко. — Л.: Медицина, 1986. — С.23–59.
10. Van de Beek, D. Group A streptococcal meningitis in adult: report of 41 cases and review of literature / D. Van de Beek, J. de Gans, L. Spanjaard // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — V. 34. — P. 32–36.
11. Swartz, M.N. Bacterial meningitis — a view of the past 90 years / M.N. Swartz // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 351, № 18. — P. 1826–1828.
12. Nudelman, Y. Bacterial meningitis: epidemiology, pathogenesis and management update / Y. Nudelman, A.R. Tunkel // *Drugs.* — 2009. — V. 69, № 18. — P. 2577–2596.
13. Волкова, М.О. Биологические особенности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих менингиты у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М.О. Волкова. — СПб., 1993. — 20 с.
14. Пастушенков, В.Л. Метаболические механизмы патогенеза вторичного иммунодефицитного состояния при ВИЧ-инфекции и биохимические подходы к диагностике и коррекции: автореф. дис... докт. мед. наук / В.Л. Пастушенков. — СПб., 1997. — 46 с.
15. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, В.Ф. Коровкин. — М.: Медицина, 2008. — 704 с.
16. Заявка 002160 Российская Федерация, МПК7 А61В 5/04, А61В 5/00. Способ оценки церебральных микровазкулярных нарушений при бактериальных гнойных менингитах / Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев, В.В. Пилипенко; заявитель Федеральное государственное учреждение Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства; пат. поверенный Н.А. Доброскок. — № 2011101617/14(002160); заявл. 18.01.2011, № 2011101617. — 11 с.: ил.
17. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2003. — 305 с.
18. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — 2-е изд., доп. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.
19. Scheld, W.M. Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism of neuronal injury / W.M. Scheld, U. Koedel, B. Nathan // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol.186. — P. 225–233.
20. Nathan, B.R. New advances in the pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis / B.R. Nathan, W.M. Sheld // *Clin. Infect. Dis. Rep.* 2000. — V. 2. — P. 332–336.
21. Kontos, H.A. Oxygen radicals in cerebral ischemia: the 2001 Willis lecture / H.A. Kontos // *Stroke.* — 2001. — V. 32. — P. 2712–2716.

Авторский коллектив:

Пилипенко Василий Викторович — доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, к.м.н., тел. 8(812)717-64-96, e-mail: v.pilipenko@mail.ru.

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор, тел. 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru.

Пастушенков Владимир Леонидович — медицинский директор ассоциации независимых клинико-диагностических лабораторий Ситилаб (Москва), д.м.н., профессор, тел. 8(812)515-14-94, e-mail: pastprof@mail.ru.

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н., тел. 8(812) 234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru.

Волкова Марина Олеговна — старший научный сотрудник отдела микрoэкологии человека Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н., тел. 8(812)234-36-73, e-mail: mwolkowa@mail.ru.

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИФИЛИСОМ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ И САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Р.А. Агаев¹, О.В. Гайворонская², И.А. Горланов¹, Ю.С. Егорова¹,
Н.В. Еремина³, Б.Н. Никифоров³, Т.С. Смирнова²

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербург;

²Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург;

³Областной кожно-венерологический диспансер Ленинградской области.

Analysis of the incidence of syphilis in the Leningrad region and St. Petersburg: the current state

R.A. Agaev¹, O.V. Gayvoronskaya², I.A. Gorlanov¹, Yu.S. Egorova¹, N.V. Eremina³, B.N. Nikiforov³, T.S. Smirnova²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg;

²City Skin-Venereal Dispensary, Saint-Petersburg

³Regional Venereal Diseases Clinic of the Leningrad Region;

Резюме. В 1996–2009 гг. снижалась заболеваемость сифилисом в Северо-Западном регионе России и изменилась его структура. Увеличилось частота нейролюэса и скрытых форм, особенно позднего и неуточненного скрытого сифилиса. Выявлены различия в структуре сифилиса между Ленинградской областью и Санкт-Петербургом, которые состояли в снижении первичного и увеличении раннего скрытого сифилиса в области по сравнению с городом.

Ключевые слова: сифилис, заболеваемость, Северо-Западный регион.

Abstract. In 1996–2009, the incidence of syphilis in the North-West region of Russia has declined and changed its structure. The frequency of neurosyphilis and latent forms increased, especially of late and unspecified latent syphilis. Differences in the structure of syphilis between the Leningrad region and St. Petersburg have been identified, which consisted in the reduction of primary syphilis and an increase in early latent syphilis in comparison with the city.

Key words: syphilis, morbidity, North-West region.

Введение. Сифилис представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной дерматовенерологии. Во всем мире заболеваемость сифилисом во второй половине XX в. была низкой, но в конце 1990-х гг. начала увеличиваться. Последнее десятилетие XX в. характеризовалось чрезвычайно высокой заболеваемостью этой инфекцией в России и странах Восточной Европы [1, 2, 8, 9, 12, 13]. В настоящее время, по данным ВОЗ, в течение года в мире регистрируется более 300 млн новых случаев наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, из которых около 12 млн приходится на сифилис. В 2002 г. среди всех причин смертности в мире доля сифилиса составила 0,3% [5, 6].

Несмотря на то, что заболеваемость сифилисом в России в последние 5 лет стабильна, ее уровень по-прежнему остается высоким. Несмотря на динамичное снижение частоты выявления сифилиса, эпидемическая ситуация в различных регионах Российской Федерации характеризуется неустойчивым положением и отсутствием единых тенденций развития [3, 4].

Высокая заболеваемость сифилисом, его тяжелое клиническое течение, более частое в настоящее время развитие висцеральной и неврологической патологии [7], нарастание скрытых форм сифилиса [10], увеличение частоты случаев серорезистентности и замедленной негитивации — все это определяет высокую социальную значимость этой инфекции [11].

В связи с постоянным изменением структуры заболевания сифилисом требуется постоянный мониторинг, который отражал бы клинические особенности и современное состояние эпидемиологического процесса и позволял бы прогнозировать тенденции дальнейшего развития заболевания.

Цель исследования — оценить особенности эпидемиологического процесса сифилиса на современном этапе и провести сравнительный анализ заболеваемости сифилисом и ее динамики среди населения Ленинградской области и города Санкт-Петербурга за период 1996–2009 гг. Период с 1996 по 2009 г. представлял интерес для исследования в связи с тем, что на это время пришлось значитель-

ные изменения в системе контроля заболеваемости венерическими болезнями и, в частности, сифилисом. Изменения коснулись практически всех сторон деятельности этой системы в стране в целом и в регионе. В связи с появлением коммерческих лечебных услуг претерпели изменения учет и регистрация больных, методы серологической диагностики, принципы и методы лечения, арсенал медикаментозных средств и многое другое.

Материалы и методы. Объектом исследования были данные первичной медицинской документации и архивные данные специализированных лечебных учреждений Санкт-Петербурга (Городской КВД) и Ленинградской области (Областной КВД) по больным, перенесшим разные формы сифилиса и проходившим стационарное и амбулаторное лечение в период с 1996 по 2009 г. Производилась выкопировка из первичной медицинской документации.

Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты больных сифилисом, состоявших на учете в кожно-венерологических диспансерах за период с 1996 по 2009 г. Всего в исследование включено: 27 787 больных Ленинградской области и 67 311 больных города Санкт-Петербурга. Возраст пациентов был в пределах от 15 до 75 лет.

Диагноз устанавливался на основании клинической картины, выявления основных признаков сифилиса, обнаружения возбудителя (бледной трепонемы, методом темнопольной микроскопии), данных анамнеза и конфронтации и результатов серологического исследования (КСР, РИФ, РИТ,

РПГА, ИФА). Больным скрытым сифилисом диагноз устанавливался, прежде всего, на основании данных серологического обследования, а также данных анамнеза и конфронтации.

Диагноз серологической резистентности сифилиса основывался на стандартных критериях: если в течение года после окончания полноценного специфического лечения РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами оставалась стойко положительной и не имела тенденции к снижению. Большинство больных осматривалось невропатологом, окулистом, терапевтом.

Статистическую обработку данных производили методами параметрической и непараметрической статистики. Для оценки различий между группами применяли t-критерий Стьюдента, а также U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, точный метод Фишера (ТМФ) и критерий χ^2 Пирсона. Для выявления направленности динамики заболеваемости использовали регрессионный анализ с вычислением коэффициентов линейной или полиномиальной регрессии. Для выявления сходства или различия динамических процессов в сравниваемых группах применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции и оценкой его достоверности. Расчеты и обработку материала выполняли на ПЭВМ с помощью статистических программ SPSS 12.1 и Origin. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Как показывают данные таблицы 1 и рисунка 1, на протяжении пе-

Таблица 1

Заболеваемость сифилисом на 100 тыс. населения в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге за период с 1996 по 2009 г.

Годы	Ленинградская область		Город Санкт-Петербург	
	Абсолютное число больных	Число больных на 100 тыс. населения	Абсолютное число больных	Число больных на 100 тыс. населения
1996	4124	245,5	12092	290,7
1997	3845	229,5	9823	236,2
1998	3449	206,5	8012	192,6
1999	2687	160	6124	147,2
2000	2471	147,3	5870	141,1
2001	2189	131,6	5095	122,5
2002	1920	116,6	3900	93,8
2003	1501	90,3	3076	72,6
2004	1078	65,9	2276	53,7
2005	1131	69,2	2025	47,8
2006	995	61,4	2138	46,7
2007	816	52,7	2238	48,9
2008	772	51	2340	51,2
2009	809	51,9	2302	50,2

риода с 1996 по 2009 г. наблюдалось неуклонное снижение общей заболеваемости сифилисом в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области — как при рассмотрении абсолютной частоты больных, так и числа больных на 100 тыс. населения. Число случаев сифилиса за изучаемый период снизилось от 4 до 6 раз.

При сравнении общей частоты заболеваемости сифилисом в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области отмечалось незначительное преобладание числа случаев сифилиса в области над аналогичными данными по городу. Однако достоверных отличий не было ($t=0,21484$, $p=0,83157$) (см. табл. 1, рис. 1).

В таблице 2 и на рисунке 2 представлены данные по частоте встречаемости различных форм сифилиса в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 1996–2009 гг. в процентах к общему числу больных сифилисом.

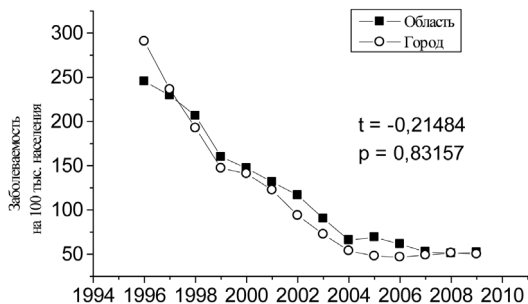


Рис. 1. Заболеваемость сифилисом на 100 тыс. населения в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге за период с 1996 по 2009 г.

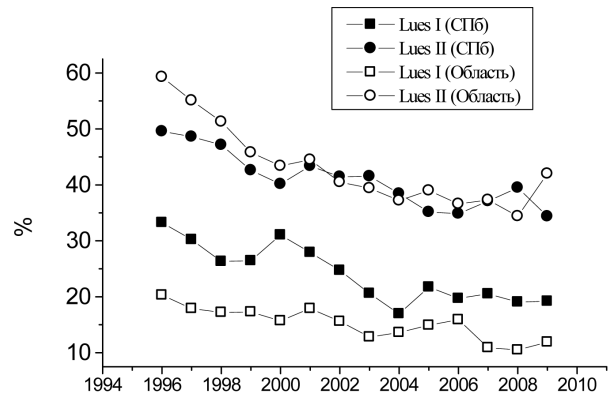


Рис. 2. Сравнительное распределение первичного и вторичного сифилиса в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 1996–2009 гг. (% от общего числа больных сифилисом)

Сравнение частоты первичного сифилиса между городским и областным населением показало, что в сравниваемых регионах имеется сходная направленность динамики, состоящая в достоверном снижении встречаемости этой формы. Так, коэффициенты линейной регрессии для снижения частоты первичного сифилиса за период с 1996 по 2009 г. составили: в Ленинградской области — $R=-0,8758$ ($p=0,00004$), в городе Санкт-Петербурге — $R=-0,87139$, $p=0,00005$ (см. табл. 2, рис. 2). Это означает, что в течение указанного периода времени частота встречаемости первичного сифилиса достоверно снижалась в обоих регионах. Но при этом средний уровень выявляемости первичного сифилиса все же был достоверно выше в

Таблица 2

Структура заболеваемости сифилисом в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 1996–2009 гг., % от общего числа больных

Годы	Первичный		Вторичный		Скрытый						Нейролюэс	
					ранний		поздний		неуточненный			
	СПб	ЛО	СПб	ЛО	СПб	ЛО	СПб	ЛО	СПб	ЛО	СПб	ЛО
1996	33,26	20,3	49,58	59,3	16,9	20,3	0,1	0	0,05	0	0,02	0
1997	30,22	17,9	48,61	55,1	20,7	26,6	0,1	0	0,06	0	0,02	0
1998	26,32	17,2	47,15	51,3	25,9	30,8	0,2	0	0,11	0	0,05	0
1999	26,44	17,3	42,62	45,8	29,8	36,7	0,5	0,04	0,24	0	0,05	0,11
2000	31,05	15,7	40,15	43,4	28,1	40,5	0,3	0	0,05	0	0,08	0,20
2001	27,93	17,9	43,37	44,5	27,6	37,6	0,5	0,07	0,12	0	0,12	0,13
2002	24,72	15,6	41,46	40,5	32,4	43,8	0,4	0,3	0,26	0	0,49	0,10
2003	20,61	12,8	41,55	39,4	35,1	46,9	0,9	0,8	0,62	0	0,42	0,06
2004	16,96	13,6	38,44	37,2	40,5	48,4	1,8	0,8	0,83	0,1	0,88	0,36
2005	21,73	14,9	35,16	39,0	37,3	44,5	3,6	1,1	0,94	0,1	0,89	0,61
2006	19,69	15,9	34,84	36,6	40,2	43,8	3,6	2,0	0,56	0,7	1,11	0,99
2007	20,51	10,9	37,1	37,3	36,8	44,9	3,8	1,7	0,54	3,6	0,89	0,81
2008	19,06	10,5	39,49	34,4	32,4	45,1	7,0	2,9	0,77	4,0	0,94	2,42
2009	19,2	11,9	34,36	42,0	34,0	34,9	9,4	6,6	0,61	1,3	2,61	2,71

городе ($24,12 \pm 1,38\%$) по сравнению с областью ($15,17 \pm 0,77\%$) ($t = 5,658$, $p < 0,001$).

Сравнение распределения вторичного сифилиса в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области выявило, что в сравниваемых группах имелась достоверная направленность в сторону снижения частоты вторичного сифилиса, что подтверждалось отрицательными коэффициентами регрессии: для города $R = -0,89596$ ($p = 0,00001$), для области $R = -0,85746$ ($p = 0,00009$) (см. рис. 2). При этом не обнаружено достоверных различий в средних уровнях заболеваемости между городом ($40,99 \pm 1,32\%$) и областью ($43,27 \pm 1,97\%$) ($t = 0,96005$, $p = 0,34587$).

Как показано в таблице 2, частота встречаемости скрытых форм сифилиса имела существенные различия в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Область отличалась в целом более высокими цифрами этих форм заболевания по сравнению с городом.

При сопоставлении частоты случаев встречаемости раннего скрытого сифилиса (рис. 3) выявлена сходная направленность динамики в сравниваемых группах. Как в области, так и в городе наблюдалось повышение частоты данной формы с 1996 по приблизительно 2000 г., после чего наступала стабилизация заболевания и даже некоторое снижение частоты данной формы заболевания. В целом, направленность кривой динамики раннего скрытого сифилиса была в сторону повышения, что выражалось положительными коэффициентами регрессии: $R = 0,80516$ ($p = 0,00051$) — для города и $R = 0,69259$ ($p = 0,00604$) — для области (см. рис. 3). В то же время следует подчеркнуть, что выявляемость раннего скрытого сифилиса значительно различается в городе и области. Частота диагностики раннего скрытого сифилиса на всех сроках наблюдения была достоверно выше в области (в среднем $38,92 \pm 2,22\%$), чем в городе ($31,26 \pm 1,86\%$; $t = 2,64712$, $p = 0,01361$) (см. табл. 2). Это наглядно иллюстрирует рисунок 3.

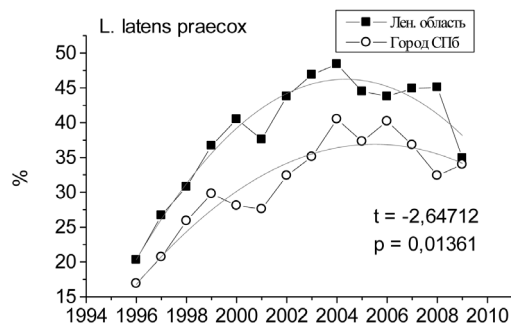


Рис. 3. Сравнение частоты раннего скрытого сифилиса в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге (% от общего числа больных)

При анализе частоты позднего скрытого сифилиса в городе Санкт-Петербурге и Ленинградской области было выявлено увеличение процента встречаемости этой формы на протяжении анализируемого периода (1996–2009 гг.), что подтверждалось положительными достоверными коэффициентами регрессии, которые составили: $R = 0,86492$ ($p = 0,00007$) — для города и $R = 0,78821$ ($p = 0,00081$) — для области (табл. 2, рис. 4). Показатель частоты позднего скрытого сифилиса в городе был выше (составив в среднем $2,30 \pm 0,77\%$), чем в области (в среднем $1,16 \pm 0,48\%$), но достоверно они не отличались между собой ($t = 1,24621$, $p = 0,2238$). Следует подчеркнуть, что отсутствие этих различий имело место на фоне сходной общей заболеваемости сифилисом в расчете на 100 тыс. населения в обоих регионах (см. табл. 1, рис. 1).

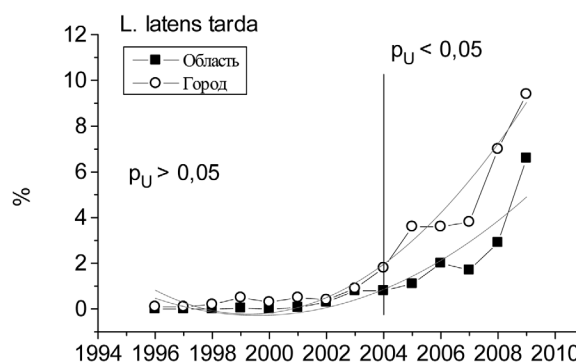


Рис. 4. Сравнение частоты позднего скрытого сифилиса в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге

Сравнение частоты позднего скрытого сифилиса в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге показало, что поздний скрытый сифилис не регистрировался в области до 2002 г., тогда как в городе Санкт-Петербурге данная форма заболевания, хотя и редко, но фиксировалась. Начиная с 2002 г., в области и городе появилась тенденция к нарастанию частоты позднего скрытого сифилиса. Статистическая обработка всего материала, с 1996 до 2009 г., показала явную тенденцию к нарастанию позднего скрытого сифилиса как в городе, так и в области, с преобладанием в городе. Однако статистически достоверными различия между городом Санкт-Петербургом и Ленинградской областью стали, только начиная с 2004 г. ($p < 0,05$, U-критерий Вилкоксона) (см. рис. 4).

Более высокая частота позднего скрытого сифилиса в городе, по сравнению с областью, особенно после 2004 г., может быть обусловлена теневым лечением, отсутствием контроля за лечением, поздней обращаемостью. С другой стороны, в Ленинградской области преобладали ранние формы

скрытого сифилиса, т.е. имело место перераспределение форм заболевания, связанное с указанными выше причинами.

В структуре заболеваемости сифилисом форма *Lues latens ignorata* составляла наименьший процент больных (рис. 5). Как видно из данных рисунка 5, Ленинградская область практически не имела случаев скрытого неуточненного сифилиса до 2004 г. Однако в последние годы наметилось явное увеличение частоты этого диагноза. Сравнение случаев скрытого неуточненного сифилиса между городом Санкт-Петербургом и Ленинградской областью выявило достоверный рост данной формы заболевания, что выражалось положительными достоверными коэффициентами регрессии для обоих регионов: $R=0,81267$ ($p=0,00041$) — для города и $R=0,66575$ ($p=0,00935$) — для области. Средний процент случаев скрытого неуточненного сифилиса составил для города и области $0,41 \pm 0,08\%$ и $0,70 \pm 0,36\%$ соответственно при отсутствии достоверных различий между ними ($t=0,76917$, $p=0,44873$).

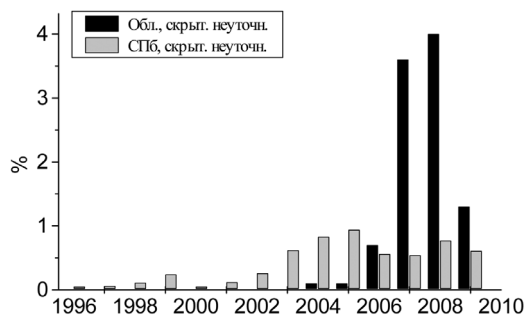


Рис. 5. Сравнение частоты скрытого неуточненного сифилиса в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге (% от общего числа больных)

Из данных рисунка 6 видно, что в течение рассматриваемого периода с 1996 по 2009 г. наблюдался рост числа случаев сифилиса с поражением нервной системы как в Ленинградской области, так и в городе Санкт-Петербурге. Эта направленность подтверждалась результатами регрессионного анализа. Коэффициенты регрессии составили, $R=0,80722$ ($p=0,00048$) — для области и $R=0,84662$ ($p=0,00013$) — для города соответственно и были достоверны для обоих регионов. Процессы нарастания частоты встречаемости нейросифилиса в городе и области тесно коррелировали друг с другом: коэффициент корреляции составил $r=0,850$ ($p < 0,001$).

Таким образом, имело место нарастание частоты нейросифилиса как в области, так и в городе. В городе резкое нарастание нейросифилиса отмечалось с 2001 г., в области несколько позднее — с 2004 г.

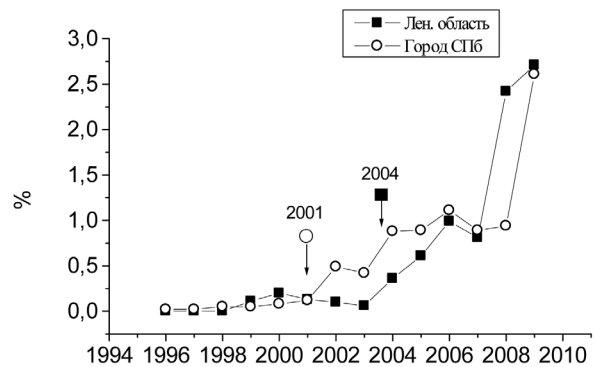


Рис. 6. Динамика частоты встречаемости нейросифилиса в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге (% от общего числа больных)

В области процесс нарастания частоты нейросифилиса был отсрочен на 2–3 года, что показано стрелками на рисунке 6. Это, возможно, обусловлено разными сроками введения новых схем терапии и более продолжительным применением в области схем лечения с преимущественным применением водорастворимых препаратов пенициллина.

В Ленинградской области частота регистрации нейросифилиса начинала достоверно увеличиваться после 2004 г. Различие между периодами до и после 2004 г. было достоверным: $0,075 \pm 0,026\%$ и $1,468 \pm 0,395\%$ соответственно ($t=3,840$, $p=0,012$). В городе Санкт-Петербурге, до и после 2001 г.: $0,057 \pm 0,016\%$ и $1,150 \pm 0,256\%$ соответственно ($t=4,490$, $p=0,006$).

Анализ случаев регистрации нейролюэса свидетельствует об увеличении частоты встречаемости сифилиса с поражением нервной системы за последнее десятилетие как в Ленинградской области, так и в городе Санкт-Петербурге. Число случаев нейролюэса не имеет тенденции к снижению. Можно предполагать, что на самом деле реальная частота этой тяжелой формы заболевания может быть значительно выше, учитывая возможность скрытого течения нейролюэса и то обстоятельство, что не всегда удается получить согласие пациента на проведение люмбальной пункции.

Таким образом, период с 1996 по 2009 г. характеризовался общим снижением заболеваемости сифилисом. За этот период число больных сифилисом в Ленинградской области и городе Санкт-Петербурге снизилось в 4 с лишним раза. Но одновременно с этим произошло существенное изменение структуры заболеваемости. Наиболее существенно, практически пропорционально общему снижению заболеваемости, снизилось число больных вторичным сифилисом. Менее стремительно уменьшалось количество больных первичным сифилисом и совсем незаметно — число случаев раннего скрытого сифилиса. В то же время наблюдал-

ся и обратный процесс — достоверное увеличение частоты случаев позднего скрытого сифилиса. При общем небольшом числе больных поздним скрытым сифилисом, уступающем численности других форм заболевания, рост их числа был не только достоверным, но и многократным. Достоверно возросло число больных нейролюэсом.

Выводы

1. За период с 1996 по 2009 г., на фоне постепенного снижения заболеваемости сифилисом в Северо-Западном регионе России (Ленинградская область и город Санкт-Петербург), произошло существенное изменение структуры этого заболевания. Произошло перераспределение манифестных и скрытых форм в сторону увеличения последних. Среди скрытого сифилиса увеличилась частота позднего скрытого и неуточненного сифилиса. Возросла встречаемость нейролюэса.

2. В структуре манифестных форм сифилиса первичный сифилис встречался достоверно реже в Ленинградской области, чем в городе Санкт-Петербурге ($15,17 \pm 0,77\%$ против $24,12 \pm 1,38\%$).

3. Скрытые формы сифилиса чаще регистрировались в Ленинградской области, чем в городе Санкт-Петербурге ($40,83 \pm 2,5\%$ против $34,30 \pm 2,53\%$), в первую очередь, за счет раннего скрытого сифилиса ($38,92 \pm 2,22\%$ против $31,26 \pm 1,86\%$ в городе). Поздний скрытый сифилис достоверно увеличился в городе Санкт-Петербурге по сравнению с Ленинградской областью после 2004 г. ($4,87 \pm 1,14\%$ против $2,52 \pm 0,87\%$).

4. За период с 1996 по 2009 г. выявлено нарастание частоты нейролюэса как в Ленинградской области, так и в городе Санкт-Петербурге. В городе частота регистрации нейролюэса заметно увеличилась после 2001 г., в области — после 2004 г.

Литература

1. Аковбян, В.А. Болезни, передаваемые половым путем: уроки прошедшего и взгляд в будущее / В.А. Аковбян, В.И. Прохоренков // Вестник дерматологии и венерологии. — 1995. — № 3. — С. 16–19.

2. Иванова, М.А. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период с 2000 по 2008 г.: основные тенденции / М.А. Иванова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. — 2009. — № 6. — С. 26–30.

3. Кубанова, А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики / А.А. Кубанова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2008. — № 5. — С. 8–18.

4. Кубанова, А.А. Анализ эпидемиологической ситуации и динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации / А.А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 5. — С. 4–21.

5. Самцов, А.В. Нейросифилис. Современные представления о диагностике и лечении : руководство для врачей / А.В. Самцов. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 128 с.

6. Buchaz, K. Syphilis epidemics and human immunodeficiency virus (HIV) incidence among men who have sex with men in the United States: implications for HIV prevention / K. Buchaz [et al.] // Sex Transm. Dis. — 2005. — V. 32. — P. S73–S79.

7. Chahine, L.M. The changing face of neurosyphilis / L.M. Chahine [et al.] // Int. J. Stroke. — 2011. — V. 6, № 2. — P. 136–143.

8. Chakraborty, R. Syphilis is on the increase: the implications for child health / R. Chakraborty, S. Luck // Arch. Dis. Child. — 2008. — V. 93. — P. 105–109.

9. Domeika, M. Epigemiology and management of sexually transmitted infections in Europe / M. Domeika // Proc. Int. Sci. Pract. Conf. «Modern approach to the diagnostics, treatment and prophylaxis of sexually transmitted diseases». — Grodno, 2005. — P. 13–16.

10. Kent, M.E. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management / M.E. Kent, F. Romanelli // Ann. Pharmacother. — 2008. — V. 42, № 2. — P. 226–236.

11. Kilmarx, P.H. The evolving epidemiology of syphilis / P.H. Kilmarx, M.E. St Louis // Am. J. Public Health. — 1995. — V. 85, № 8, pt. 1. — P. 1053–1054.

12. Tucker, J.D. China's syphilis epidemic: epidemiology, proximate determinants of spread, and control responses / J.D. Tucker, M.S. Cohen // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2011. — V. 24, № 1. — P. 50–55.

13. Velicko, I. Syphilis epidemiology in Sweden: re-emergence since 2000 primarily due to spread among men who have sex with men / I. Velicko, M. Arneborn, A. Blaxhult // Euro Surveill. — 2008. — V. 13 (50). — P. 19063.

Авторский коллектив:

Агаев Рустам Айдын-оглы — аспирант кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, тел. + 7(812)542-55-60, e-mail: a.r@rambler.ru.

Гайворонская Ольга Владимировна — заведующая организационно-методическим отделом Санкт-Петербургского городского кожно-венерологического диспансера, тел. + 7(812)766-04-70, e-mail: gorkvd@zdrav.spb.ru.

Горланов Игорь Александрович — заведующий кафедрой дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, д.м.н., профессор, тел. + 7(812)542-55-6, e-mail: gorlanov53@mail.ru.

Егорова Юлия Сергеевна — доцент кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, главный врач Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера, к.м.н., тел. + 7(812)251-08-82, e-mail: lokvd@mail.ru.

Еремينا Наталья Валентиновна — заведующая организационно-методическим отделом Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера, тел. + 7(812)251-08-82, e-mail: lokvd@mail.ru.

Никифоров Борис Николаевич — начальник медицинской части Ленинградского областного кожно-венерологического диспансера, тел. + 7(812)251-08-82, e-mail: lokvd@mail.ru.

Смирнова Татьяна Сергеевна — доцент кафедры дерматологии и косметологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, главный врач Санкт-Петербургского городского кожно-венерологического диспансера, к.м.н., тел. + 7(812)766-04-70, e-mail: gorkvd@zdrav.spb.ru.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Л.И. Ратникова, С.А. Шип

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

Clinical presentation, lipid peroxidation intensity, and features of nitric oxide production in patients with erysipelas

L.I. Ratnikova, S.A. Ship

Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk

Резюме. Обследовано 65 больных рожей. В периферической крови определялось содержание продуктов перекисного окисления липидов (общие полиеновые, диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены, основания Шиффа), состояние антиоксидантной защитной системы (ферментативная активность супероксиддисмутазы), а также метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов).

Установлено, что на протяжении всего периода болезни сохраняется выраженный дисбаланс между избыточно активированными процессами липопероксидации и недостаточно функционирующей антиоксидантной защитной системой. Установлена взаимосвязь между нитроксидергическими процессами и процессами липопероксидации. С учетом полученных данных обоснована целесообразность разработки и внедрения новых, более совершенных схем патогенетической терапии рожи.

Ключевые слова: рожа, перекисное окисление липидов, супероксиддисмутаза, оксид азота.

Abstract. 65 patients with a diagnosis of erysipelas. Examination of the patients included an analysis of lipid peroxidation products (common polyene, diene conjugates, and conjugate ketodieny trieny, Schiff bases), antioxidant defense system (enzymatic activity of superoxide dismutase) and nitric oxide metabolites (nitrates and nitrites).

It was established that imbalance between excess activated lipid peroxidation and inadequate functioning of antioxidant defense system was remained during the entire period of the disease. The relationships between nitric oxide and lipid peroxidation were established. It was proved the advisability of developing and introducing new, improved schemes of pathogenetic therapy of erysipelas.

Key words: erysipelas, lipid peroxidation, superoxide dismutase, nitric oxide.

Введение. По данным ВОЗ, первичные стрептококковые инфекции ежегодно переносят около 100 млн человек. Рожа составляет значительную часть среди первичных форм стрептококкозов и обуславливает значительный экономический ущерб. На основании выборочных данных, заболеваемость рожей составляет 10 – 20 на 10 000 населения [1, 2].

В последние годы возрастает доля тяжелых геморрагических форм заболевания, достаточно часто развиваются гнойно-воспалительные осложнения. Несмотря на разработку и внедрение новых методов лечения, частота рецидивов остается стабильно высокой. В связи с этим необходимо более глубокое и детальное изучение патогенеза рожи с целью разработки новых эффективных схем терапии [3,4].

Установлено, что при ряде инфекционных заболеваний имеет место усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и недоста-

точная активность антиоксидантной защитной системы (АОЗС), что приводит к повреждению клеточных мембран, липидов, белков и нуклеиновых кислот [5].

Известно, что макрофаги, являясь клетками иммунной системы, активируются под влиянием инфекционных агентов и, вследствие этого, вырабатывают большое количество эндогенного оксида азота (NO). Цитотоксический эффект молекулы оксида азота (NO) направлен против возбудителя инфекционного заболевания [6].

Цель исследования — изучить интенсивность перекисного окисления липидов и состояния нитроксидергических процессов у больных рожей и определить перспективные методы патогенетической терапии рожи.

Материалы и методы. Исследование проводилось в течение 2010 – 2011 гг. на клинической базе кафедры инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии. Было об-

следовано 65 больных рожей в возрасте от 21 до 75 лет ($54 \pm 1,5$), среди которых 55,4% составляли мужчины и 44,6% — женщины. Диагноз был поставлен с учетом клинической классификации В.Л. Черкасова [7].

Обследование пациентов включало анализ клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, в том числе производилось динамическое двукратное определение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности антиоксидантной защитной системы (АОЗС) и содержания конечных продуктов метаболизма оксида азота (НО). Первое лабораторное обследование производилось на $2,5 \pm 0,1$ сут от момента поступления в стационар, когда клинические проявления рожи были наиболее выражены. Через $5,3 \pm 0,3$ сут от первого исследования в периоде ранней реконвалесценции анализ проводился повторно. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями 31 практически здоровых доноров, не отличавшихся по полу и возрасту от больных.

Для оценки ПОЛ определялись концентрации сывороточных продуктов ПОЛ в гептановой фазе (г.ф.) и изопропанольной фазе (и.ф.) липидного экстракта (спектрофотометрический метод В.П. Гаврилова и соавт., 1983 в модификации Э.Н. Коробейниковой и соавт., 2002), были изучены первичные продукты ПОЛ: общие полиеновые (ОП), диеновые конъюгаты (ДК) и вторичные продукты ПОЛ: кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ), а также конечные продукты ПОЛ: основания Шиффа (ОШ).

Для оценки АОЗС определялась сывороточная активность фермента супероксиддисмутазы (СОД) (спектрофотометрический метод С. Чевари и соавт., 1985).

Уровень продукции эндогенного оксида в организме оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота (НО): нитратов (NO_3), нитритов (NO_2) и их суммарного количества (NO_x) (метод Н.Л. Емченко и соавт., 1994 г. с некоторыми изменениями).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica for Windows», версия 6. Использовались методы описательной статистики, непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вилкоксона, метод Краскела — Уоллиса и метод ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение. Пациенты с первичной рожой составляли 61,5%, с рецидивирующей — 38,5%. В большинстве случаев интоксикационный синдром характеризовался средней степенью выраженности, участок гиперемии находился на нижних конечностях (80%). Локализованная форма воспалительного процесса отмечена у 62,5%, распространенная — у 35,9%, у одного больного (1,6%)

имела место метастатическая рожа. Распределение больных в зависимости от формы рожи: эритематозная — 43,1%, эритематозно-буллезная — 6,2%, эритематозно-геморрагическая — 36,9% и буллезно-геморрагическая — 13,8%. У 55,7% пациентов присутствовал регионарный лимфаденит. Местные гнойные осложнения (абсцессы) развились у 6,2% больных, в одном случае отмечено появление узловой эритемы. Важно отметить, что все осложнения развились у пациентов с геморрагическими формами рожи.

С целью углубленного изучения процессов липопероксидации и нитроксидергических процессов у больных рожей проведена детекция в периферической крови содержания продуктов ПОЛ, СОД и конечных метаболитов оксида азота (НО). Данные отражены в таблице 1.

Установлено, что у больных рожей практически все показатели липопероксидации статистически значимо выше аналогичных показателей у здоровых лиц. Интенсивность процессов ПОЛ сохраняется стабильно высокой в периоде ранней реконвалесценции, что подтверждается результатами повторного обследования. Похожая картина наблюдается в отношении интенсивности нитроксидергических процессов: уровень нитритов (NO_2) статистически значимо выше у больных рожей по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц.

Активность фермента СОД у больных рожей в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции статистически значимо ниже аналогичного показателя здоровых лиц.

Оценивалась интенсивность процессов ПОЛ в зависимости от кратности заболевания: установлено, что при рецидивирующей роже уровень продуктов ПОЛ (КД и СТ и.ф., ОШ г.ф.) статистически значимо выше в сравнении с аналогичными показателями при первичной и повторной роже — $p=0,013$ и $p=0,035$ соответственно. Следовательно, при рецидивирующей роже выше интенсивность процессов ПОЛ.

Проводилась сравнительная оценка показателей у больных рожей в зависимости от характера местных изменений (табл. 2).

Установлено, что содержание продуктов ПОЛ в периферической крови статистически значимо выше при эритематозной форме в сравнении с эритематозно-геморрагической формой рожи. Известно, что при роже (особенно при геморрагических формах) важное патогенетическое значение приобретает активация различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, фибринолиза) и калликреин-кининовой системы. Развитие внутрисосудистого свертывания крови, наряду с повреждающим действием, имеет важное протективное значение: очаг вос-

Таблица 1

**Содержание продуктов ПОЛ, метаболитов оксида азота и активность СОД
у здоровых лиц и больных рожей в динамике заболевания**

Показатель	Здоровые (n = 31): Me (LQ-UQ)	Больные рожей (1 анализ): Me (LQ-UQ)	Больные рожей (2 анализ): Me (LQ-UQ)	Уровень p
ОП г.ф.	0,90 (0,64 – 1,10)	1,46 (1,08 – 2,08)	1,63 (1,23 – 2,19)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,274$
ОП и.ф.	2,84 (1,96 – 4,43)	4,06 (3,40 – 5,10)	3,99 (3,43 – 5,42)	$p_{1-2} = 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,559$
ДК г.ф.	0,50 (0,39 – 0,81)	0,93 (0,63 – 1,32)	1,02 (0,75 – 1,49)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,096$
ДК и.ф.	0,96 (0,62 – 1,69)	2,23 (1,81 – 2,81)	2,16 (1,72 – 2,93)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,972$
КД и СТ г.ф.	0,09 (0,05 – 0,20)	0,13 (0,05 – 0,24)	0,14 (0,06 – 0,18)	$p_{1-2} = 0,425$ $p_{1-3} = 0,538$ $p_{2-3} = 0,328$
КД и СТ и.ф.	0,68 (0,52 – 0,84)	1,56 (1,12 – 1,94)	1,34 (1,15 – 1,90)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,572$
ОШ г.ф.	0,05 (0,02 – 0,10)	0,09 (0,05 – 0,18)	0,08 (0,04 – 0,14)	$p_{1-2} = 0,008^*$ $p_{1-3} = 0,209$ $p_{2-3} = 0,039^*$
ОШ и.ф.	0,25 (0,07 – 0,46)	0,14 (0,05 – 0,25)	0,14 (0,08 – 0,20)	$p_{1-2} = 0,017^*$ $p_{1-3} = 0,027^*$ $p_{2-3} = 0,921$
NOX	18,48 (16,76 – 20,04)	19,96 (16,49 – 22,30)	19,15 (15,75 – 23,82)	$p_{1-2} = 0,150$ $p_{1-3} = 0,292$ $p_{2-3} = 0,385$
NO ₃	15,00 (12,66 – 16,57)	13,86 (10,50 – 17,81)	13,18 (10,74 – 17,11)	$p_{1-2} = 0,559$ $p_{1-3} = 0,393$ $p_{2-3} = 0,496$
NO ₂	3,20 (2,67 – 3,78)	5,60 (4,26 – 7,45)	5,86 (4,27 – 7,46)	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,610$
Активность СОД	1,21 (1,00 – 1,50)	1,00 (0,79 – 1,17)	1,06 (0,81 – 1,18)	$p_{1-2} = 0,006^*$ $p_{1-3} = 0,030^*$ $p_{2-3} = 0,261$

Me — медиана значения показателя;

LQ-UQ — верхний и нижний квартили;

* — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Показатели ПОЛ в зависимости от характера местных изменений.
Статистически значимые различия ($p < 0,05$)**

Показатель ПОЛ	Эритематозная форма (n = 28), Me	Эритематозно-геморрагическая форма (n = 24), Me	Уровень p
ОП г.ф.	1,72	1,25	$p_{1-2} = 0,016$
ДК г.ф.	1,03	0,78	$p_{1-2} = 0,047$
КД и СТ г.ф.	0,18	0,08	$p_{1-2} = 0,009$

Me — медиана значения.

паления отграничивается фибриновым барьером, препятствующим дальнейшему распространению инфекции [1]. По-видимому, именно этим можно объяснить, что уровень продуктов ПОЛ в периферической крови при геморрагической форме рожи ниже. Продукты липопероксидации как бы концентрируются в очаге воспаления, провоцируя утяжеление рожи и способствуя развитию местных гнойных осложнений, что подтверждается данными нашего исследования, в котором все больные, у которых развились абсцессы, имели геморрагическую форму рожи.

Нами были установлены умеренные обратные статистически значимые корреляции между содержанием продуктов ПОЛ и уровнем метаболитов оксида азота (табл. 3).

Из данных таблицы 3 следует, что повышение интенсивности нитроксидагических процессов сопровождается относительным снижением интенсивности процессов ПОЛ. Кроме того, проведенный корреляционный анализ установил, что при первичной и повторной роже имеются умеренные обратные статистически значимые корреляции между содержанием промежуточных продуктов ПОЛ (ОП и.ф., ДК и.ф., КД и СТ и.ф.) и уровнем нитратов (NO_3) — коэффициенты корреляции $-0,32$ ($p=0,046$), $-0,33$ ($p=0,039$), $-0,37$ ($p=0,022$) соответственно. При рецидивирующей роже подобных корреляций обнаружено не было.

Таким образом, установлен выраженный дисбаланс, проявляющийся избыточностью липопероксидации и недостаточностью антиоксидантной защитной системы. Выявленные нарушения сохраняются значительно дольше острых клинических проявлений и не снижаются на фоне положительной общей и местной динамики процесса.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что адекватное усиление активности нитроксидагических процессов при роже способствует элиминации возбудителя из организма. Одновременно с этим сдерживается избыточное усиление оксидативного стресса и снижается интенсивность процессов ПОЛ. В случае дефекта им-

мунной системы активация нитроксидагических процессов, по-видимому, является недостаточной, и процессы липопероксидации усиливаются чрезмерно. Все это, в конечном счете, способствует развитию неблагоприятных исходов рожи: осложнений, рецидивов и длительной репарации в очаге воспаления.

С учетом полученных нами данных, необходимо разрабатывать новые, более эффективные способы и схемы патогенетической терапии. В частности, в патогенетической терапии рожи следует применять препараты, активирующие антиоксидантную защитную систему и тормозящие процессы перекисного окисления липидов. В частности, целесообразно использование как традиционных антиоксидантных препаратов (витамина А, аскорбиновой кислоты, витамина Е, рутина), так и препаратов нового поколения (производных янтарной кислоты, препаратов супероксиддисмутазы, церулоплазмينا и т.д.).

Помимо этого, целесообразно использование иммуномодулирующих препаратов, повышающих функциональную активность иммунной системы и, вследствие этого, нормализующих взаимодействие между нитроксидагическими процессами и процессами липопероксидации.

Использование лекарственных средств этих групп в дополнение к традиционной терапии рожи позволит не только нивелировать клиническую симптоматику, но и ускорить регресс лабораторно-диагностических нарушений.

Выводы.

1. Проведенное исследование выявило усиление процессов липопероксидации и нитроксидагических процессов у больных рожей.

2. Установлена взаимосвязь обнаруженных изменений с клиническими проявлениями заболевания и корреляционные зависимости между изучаемыми показателями.

3. С учетом полученных данных обоснована целесообразность разработки и внедрения новых, более совершенных, схем патогенетической терапии рожи.

Таблица 3

Статистически значимые корреляции между показателями ПОЛ и метаболитами оксида азота ($p<0,05$)

Пара переменных	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R)	Значение p
ОП г.ф. & NO_x	-0,27	$p=0,035$
ОП г.ф. & NO_3	-0,28	$p=0,024$
ДК г.ф. & NO_3	-0,25	$p=0,045$
ОШ и.ф. & NO_2	-0,27	$p=0,034$

Литература

1. Еровиченков, А.А. Лечение рожи: современные аспекты / А.А. Еровиченков, С.А. Потекаева, Г.И. Анохина // Фарматека. — 2010. — № 4. — С. 48–51.
2. Покровский, В.И. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Д.А. Клейменов // Тер. архив. — 2009. — № 11. — С. 5–9.
3. Ратникова, Л.И. Современная клинико-эпидемиологическая характеристика рожи / Л.И. Ратникова, А.Н. Жамбурчинова, Н.Н. Лаврентьева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 2. — С. 16–20.
4. Kilburn, S.A. Interventions for cellulitis and erysipelas / S.A. Kilburn [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — № 16(6). — CD004299.
5. Нагоев, Б.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма у больных ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — № 2. — С. 128–129.
6. Salin, D.B. Investigation of bactericidal effect and nitric oxide responses of Caco-2 epithelial cells and THP-1 macrophage cells against *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* / D.B. Salin [et al.] // Mikrobiyol Bul. — 2009. — № 43(3). — Р. 373–381.
7. Черкасов, В.Л. Рожа / В.Л. Черкасов. — Л.: Медицина, 1986. — 200 с.

Авторский коллектив:

Ратникова Людмила Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», д.м.н., профессор, тел. 8-351-90-30-737, e-mail: inf23@yandex.ru.

Шип Степан Александрович — очный аспирант кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», тел. 8-952-518-60-49, e-mail: ship.stepan@mail.ru.

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.М. Хасанова¹, А.В. Тутельян², Д.А. Валишин³, Р.М. Сабиров¹

¹ Городская клиническая больница № 13, Уфа

² Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ Башкирский государственный медицинский университет РОСЗДРАВА, Уфа

New Line of Investigation in Rehabilitation of Patients Suffered from Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

G.M. Khasanova¹, A.V. Tutelyan², D.A. Valishin³, R.M. Sabirov¹

¹Municipal Infectious Hospital № 13, Ufa

²Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Russian Consumer Good Supervisor, Moscow

³State Educational Institution of Higher Professional Education, Bashkir State Medical University of Russian Public Health Service, Ufa

Резюме. Впервые разработана и внедрена в практику образовательная программа для пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Выявлено, что обучение пациентов повышает уровень комплаенса и приводит к достоверному улучшению показателей реабилитации. У прошедших обучение достоверно реже регистрировались симптомы астении, проявление артериальной гипертензии и воспалительных процессов в мочевыделительной системе. Эффективность применения образовательной программы в комплексной реабилитации после геморрагической лихорадки с почечным синдромом показывает целесообразность широкого внедрения данной программы в работу лечебно-профилактических учреждений.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, образовательная программа для пациентов.

Abstract. A new educational program for patients suffered from hemorrhagic fever with renal syndrome was worked out and applied into practice for the first time. It was revealed that patient teaching increased patient compliance and improved rehabilitation results for sure. Asthenia symptoms, arterial hypertension and inflammatory processes in urogenital system were recorded more rarely with such patients for certain. The efficiency of this educational program in combined rehabilitation after cases of hemorrhagic fever with renal syndrome proves its advisability of wide application in medical and preventive treatment institutions.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, educational program for patients.

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одной из наиболее часто регистрируемых природно-очаговых инфекций. Ежегодно в мире отмечается 150 – 200 тыс. случаев ГЛПС. На первом месте по заболеваемости ГЛПС находится Китай, где регистрируется около 50 000 случаев в год. На втором месте – Россия, где диагностируется до 5000 – 6000 случаев ГЛПС в год [1]. Природные очаги ГЛПС на территории Республики Башкортостан считаются одними из самых активных в России [2]. Заболеваемость ГЛПС в Башкирии составляет ежегодно 40 – 60% от заболеваемости этой инфекцией по России.

По данным ряда исследований, основные последствия ГЛПС наблюдаются в почках, нервной, сердечно-сосудистой системах и сосудистой сети

гепатолиенальной зоны [3, 4]. Результаты наших исследований выявили у реконвалесцентов ГЛПС такие синдромы, как вторичный иммунодефицит, дизмикроэлементоз, полигиповитаминоз.

Одной из основных проблем, возникающая при реабилитации лиц, перенесших ГЛПС, является низкий уровень комплаенса пациентов. Заболевшие ГЛПС – в основном мужчины молодого и среднего возраста, не склонные ставить здоровье на первое место в системе жизненных ценностей. После выписки большинство из них регулярно не посещают врача, им не проводится должное обследование и коррекция лечения.

По нашему мнению, одним из недостатков ранее существующих подходов в реабилитации больных ГЛПС является недооценка роли самого человека.

Роль больного в лечении заболевания не может ограничиваться пассивным подчинением медицинским назначениям. Он должен быть активным, ответственным участником терапевтического процесса.

Разработанные и внедренные в практику образовательные программы для больных сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких показали свою эффективность [5, 6]. Школ для больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на сегодняшний день не существует, в то время как объективная необходимость в разработке данной инновационной технологии назрела.

Цель исследования — разработать и внедрить в практику образовательную программу для пациентов, перенесших ГЛПС, с целью проведения эффективной индивидуальной программы реабилитации, повышения комплайенса, формирования мотивации к здоровому образу жизни, уменьшения поведенческих факторов риска развития гипертонической болезни и хронических заболеваний почек.

Материалы и методы. Образовательная программа проведена у 159 мужчин, перенесших среднетяжелую или тяжелую форму геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В качестве группы сравнения исследовали 61 пациента, не прошедших обучение. Сравнимые группы были идентичны по уровню дохода и социально-демографическим признакам.

Оценка эффективности образовательной программы проводилась путём сравнения изучаемых показателей в начале и сразу после обучения. Оценка отдалённых результатов проводилась спустя 12 месяцев после обучения.

Занятия проводились в поликлинике № 1 городской клинической больницы № 13 города Уфы. Обучение состояло из циклов, включавших занятия, проводившиеся 2 раза в неделю. Продолжительность базовых циклов была 1 месяц, а после основного обучения проводились дополнительные занятия 1 раз в 2 месяца в течение года наблюдения.

Эффективность обучения оценивалась по клиническому состоянию пациентов, повышению комплайенса, изменению пищевого поведения и фактического питания, по изменению психологического статуса и ряда сторон качества жизни, по уровню знаний о рациональном питании, приверженности к здоровому образу жизни, снижению факторов риска развития хронических заболеваний.

Оценку характера питания населения проводили методом анализа частоты потребления пищевых продуктов. Был использован российский вопросник, разработанный Институтом питания

РАМН [7]. Предусмотрена возможность дополнять вопросник продуктами, которые, по мнению испытуемого, вносят существенный вклад в его питание, то есть вопросник открыт для дополнения.

Изучение комплайенса — приверженности к тому или иному способу лечения — проводилось с помощью опросника, в котором отражался объём выполнения пациентом назначений врача. Если обследуемый отмечал, что выполняет половину, больше или меньше половины, или ни одно из рекомендуемых назначений, то это означало, что он имел неполный уровень комплайенса. Пациент, выполнявший регулярно и в полном объёме назначенные рекомендации врача, имел полный уровень комплайенса.

Для оценки астении использовался опросник MFI-20. При этом пять шкал, отражающих общую, физическую, психическую астению, пониженную активность и снижение мотивации, определяют тяжесть астении. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной шкале являлась основанием для диагностики астении.

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. Образовательная программа для пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, включала теоретические и практические блоки занятий.

В базовую часть теоретического блока входило освещение следующих вопросов: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и её последствия; факторы риска развития гипертонической болезни и хронических заболеваний почек; принципы рационального питания при заболеваниях почек; значение витаминов и микроэлементов для пациентов, перенесших ГЛПС; фитотерапия; влияние вредных привычек на реабилитацию после ГЛПС.

На практических занятиях проводилось измерение роста и веса, рассчитывался индекс Кетле. Проводился опрос по анкете изучения фактического питания и определялась индивидуальная потребность в белках, жирах, углеводах, калориях, витаминах и микроэлементах. Обучали методике измерения артериального давления, информировали пациента о неблагоприятных последствиях артериальной гипертензии.

Обучение проводилось в виде ГЛПС-школы, состоящей из цикла занятий, которые проводили 2 раза в неделю в течение 1 месяца (базовый цикл), затем 1 раз в 2 месяца (дополнительные занятия). Базовый цикл проводился по принципу «закрытого коллектива». После начала обучения новые слушатели в группу не принимались, потому что при

повторном обсуждении вопросов, которые обсуждались на прошлых занятиях, вся группа тянется назад и может сорваться весь цикл обучения. В самом начале обучения слушателей предупреждали, чтобы они вели записи основных положений материала, старались выполнять домашние задания, которые задаются в доступной форме после каждого занятия.

До начала занятий применяли специально разработанную анкету по оценке исходных знаний. В конце занятия использовали задачи-тесты по проработанной теме, что позволяло повысить запоминание материала.

На заключительном занятии проводили анализ анкет, дневников пациентов для разработки выводов и рекомендаций. Каждый мог рассказать о своих заблуждениях и о том, что он узнал из курса образовательной программы.

Для оценки уровня знаний больных о своем заболевании, факторах риска гипертонической болезни и хронических заболеваний почек, принципах рационального питания после ГЛПС была разработана специальная анкета. Исследование проводилось до цикла обучения, сразу после обучения и через 12 месяцев после базового цикла обучения. Исходный уровень знаний у больных основной и

контрольной групп до обучения в школе был чрезвычайно низким: число правильных ответов на вопросы не превышало 26%. Нами установлено, что сразу после обучения в ГЛПС-школе наблюдалось значительное повышение уровня знаний по всем разделам. Через 12 месяцев уровень знаний снижался, но был выше, чем у необучающихся пациентов (рис.).

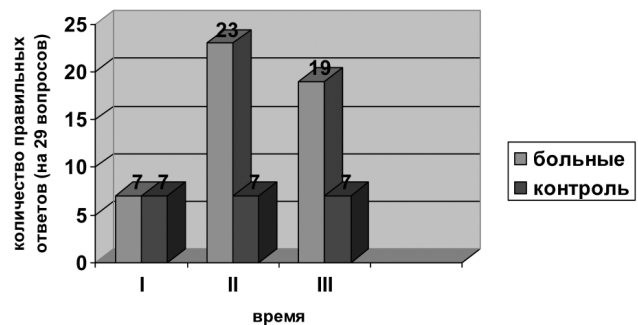


Рис. Изменение уровня знаний со временем в зависимости от обучения в ГЛПС-школе: I — исходный уровень знаний; II — уровень знаний сразу после обучения; III — уровень знаний через 12 месяцев после обучения

Таблица

Сравнительная характеристика клинических показателей и факторов риска через год после геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов, не прошедших и прошедших обучение в ГЛПС-школе (в %)

Показатель	Не прошедшие обучение (N = 61)	Через 12 месяцев после обучения (N = 159)	p
Информированность о своем заболевании и его последствиях	14,5±3,42	100	p<0,001
Информированность о факторах риска АГ и хронических заболеваний почек	44,26±6,59	100	p<0,001
Сбалансированное питание	11,47±4,34	82,45±5,03	p<0,001
Имели ИМТ	55,73±6,57	49,12±6,62	
Снижение веса у лиц, имевших ИМТ	0	19,29±5,22	p<0,01
Снижение количества выкуриваемых сигарет в день за последний год	0	31,57±6,15	p<0,001
Полное прекращение курения за последний год	0	7,01±3,38	p<0,001
Отсутствие приверженности к лечению	39,5±3,38	1,3±0,28	p<0,001
Проявления астенического синдрома	45,08±2,12	12,28±2,17	p<0,001
Артериальная гипертензия	18,1±3,38	8,3±1,2	p<0,001
Проявления воспалительных процессов в мочевыделительной системе	24,6±3,2	6,4±1,7	p<0,001

На первом занятии и после обучения в ГЛПС-школе у больных оценивалось фактическое питание по вопроснику частоты потребления пищевых продуктов. Выяснилось, что после обучения в 70,9% случаев изменилась структура питания. Увеличилось количество потребляемых белков растительного происхождения, витаминов и эссенциальных микроэлементов за счет увеличения потребления овощей и фруктов.

Нами оценивались изменения показателей, характеризующих факторы риска развития гипертонической болезни и хронических заболеваний почек до обучения и по истечении года после базового цикла обучения (табл.).

Как видно из представленных данных, обучение в ГЛПС-школе сопровождалось достоверным повышением осведомленности пациентов о факторах риска артериальной гипертензии и хронических заболеваний почек. У лиц, прошедших обучение, достоверно чаще отмечалось сбалансированное питание, снижение количества выкуриваемых сигарет в день, снижение веса при избыточной массе тела. У лиц, не прошедших обучение, достоверно чаще регистрировались симптомы астении, проявление артериальной гипертензии и воспалительных процессов в мочевыделительной системе.

Данное явление можно объяснить тем, что у не прошедших обучение отмечался низкий уровень комплайенса к выполнению назначений медикаментозной терапии и диспансерного обследования. Они не посещали регулярно врача, им не проводилось должное обследование и коррекция лечения, кроме того, некоторые больные самостоятельно прекращали наблюдение у врача и лечение.

Выводы

1. Обучение пациентов в школе для перенесших ГЛПС повысило уровень комплайенса, что привело к достоверному улучшению показателей реабилитации. У прошедших обучение достоверно реже регистрировались симптомы астении, проявление артериальной гипертензии и воспалительных процессов в мочевыделительной системе.

2. Под влиянием обучения сформировались поведенческие навыки по контролю за заболеванием, уменьшились основные факторы риска формирования гипертонической болезни и хронических заболеваний почек.

Таким образом, обучение пациентов по специальной образовательной программе является эффективным направлением в реабилитации после геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Литература

1. Морозов, В.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика, специфическая диагностика и лечение различных вариантов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Г. Морозов. — СПб.: ВМедА, 2002. — 42 с.
2. Такаев, Р.М. Эпидемиология и эпизоотология ГЛПС в республике Башкортостан и проблемы её профилактики в современных условиях / Р.М. Такаев [и др.] // Материалы Всерос. научн.-практич. конф. «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики». — Уфа: РИО ФГУП «НПО Микроген» МЗ и СР РФ, 2006. — С. 29–33.
3. Дударев, М.В. Клинико-функциональная характеристика последствий геморрагической лихорадки с почечным синдромом и их лечебная коррекция на амбулаторном этапе реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Дударев. — Уфа: БГМУ, 2005. — 46 с.
4. Жарский, С.Л. Последствия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (вопросы диагностики и диспансеризации): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Л. Жарский. — Хабаровск: ДВГМУ, 2001. — 43 с.
5. Крюкова, А.Я. Образовательные программы в профилактике заболеваний, улучшении качества жизни больных и здоровых в практике врача: руководство для врачей / А.Я. Крюкова [и др.]; под общ. ред. А.Я. Крюковой. — Уфа: РИО БГМУ, 2003. — 87 с.
6. Перепечаева, Т.А. Факторы риска и роль образовательных программ в профилактике артериальной гипертензии среди мужского неорганизованного населения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Перепечаева. — Оренбург: ОрГМА, 2005. — 23 с.
7. Мартинчик, А.Н. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода (Институт питания РАМН, Москва) / А.Н. Мартинчик [и др.] // Вопросы питания. — 1998. — № 3. — С. 8–13.

Авторский коллектив:

Хасанова Гузель Миргасимовна — докторант кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Башкирского государственного медицинского университета, тел. 8-989-958-29-64; e-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Тутельян Алексей Викторович — заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций и эпидемиологического надзора ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (Москва), д.м.н., тел.: (495)305-57-55, e-mail: bio-tav@yandex.ru.

Валишин Дамир Асхатович — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, тел.: 8(347)250-18-83, факс: 8(347)250-28-96, e-mail: damirval@yandex.ru.

Сабиров Рагиф Махмудович — главный врач МУ «Городская клиническая больница № 13» (Уфа), к.м.н., тел.: 8(347)240-13-13, факс: 8(347)64-45-13, e-mail: hospital13@ufamail.ru.

ОПИСТОРХОЗ В УКРАИНЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Н.Д. Чемич¹, Н.И. Ильина¹, В.В. Захлебаева¹, С.Е. Шолохова², А.В. Кочетков¹

¹Сумский государственный университет, Сумы, Украина

²Сумская областная санитарно-эпидемиологическая станция, Сумы, Украина

The modern clinical and epidemiological characteristic of opisthorchosis in Sumy region

N.D. Chemych¹, N.I. Ilyina¹, V.V. Zakhlebaeva¹, S.E. Sholochova², A.V. Kochetkov¹

¹Sumy State University, Sumy, Ukraine

²Sumy regional sanitary and epidemiological station, Sumy, Ukraine

Резюме. Проведен анализ эпидемиологической ситуации по описторхозу в Украине и ее Северо-Восточном регионе. Исследовано клиническое течение заболевания в эндемическом очаге, особенностью которого является высокий процент латентной формы инвазии. Определена диагностическая значимость клинических симптомов и лабораторных показателей болезни.

Ключевые слова: описторхоз, распространенность, Украина, клиническая особенность.

Abstract. The analysis of epidemiological situation with opisthorchosis in Ukraine and North-Eastern region was conducted. The clinical course of disease in endemic centre was researched. Peculiarity is a high percentage of latent form. The clinic and laboratory signs of disease were formed.

Key words: opisthorchosis, abundance, Ukraine, clinical peculiarity.

Введение. Проблема описторхоза является социально значимой для многих регионов Украины и России. Ежегодно регистрируются десятки тысяч случаев этой инвазии с отсутствием тенденции к снижению заболеваемости. Это обусловлено сочетанием природных и социальных факторов: существованием многочисленных биотопов промежуточного хозяина паразита, развитием любительского рыболовства, употреблением в пищу недостаточно обеззараженной рыбы, рыбных отходов и сырой рыбы плотоядными животными [1]. Медицинская проблема описторхоза связана с его значительной распространенностью, высоким процентом хронизации, возможностью развития желчнокаменной болезни, рака печени, что связано с мутагенным эффектом возбудителя, способностью индуцировать пролиферацию протокового эпителия и овальных клеток [2, 3].

Следует отметить, что истинный уровень пораженности населения трематодозами печени определить сложно, поскольку ранняя стадия инвазии часто протекает без клинических проявлений, а в хронической стадии клиническая симптоматика неспецифична. Несомненно, распространенность трематод и их промежуточных хозяев в окружающей среде значительно превышает показатель заболеваемости людей описторхозом, а уровень инвазированности населения определяется особенностями поведения, связанными с пищей и питанием. Вывоз рыбы из эндемических

очагов способствует распространению описторхоза за их пределы.

В России и Украине описторхоз распространен в бассейне рек Оби, Иртыша, Волги, Камы, Днепра. Очаги низкой интенсивности имеются в притоках Енисея, в бассейне Урала, Северной Двины. Самый крупный очаг описторхоза в мире — Обь-Иртышский. Он охватывает 15 краев и областей России и Казахстана с максимальным уровнем заболеваемости в Среднем Приобье, Тюменской, Томской областях, Ханты-Мансийском автономном округе. Пораженность местного населения достигает в отдельных районах 85–95%, кошек — 100%, собак — 27–50%, свиней — 40% [4]. Интенсивный очаг описторхоза находится также в Красноярском крае на реке Чулым. Здесь частота поражения населения достигает 70–80% [5]. Крупные очаги описторхоза выявлены в Волго-Камском бассейне. Описторхоз регистрируется у жителей Новгородской, Брянской, Воронежской, Курской областей, в Татарстане, а также в Украине, Австрии, Венгрии, Голландии, Польше, Румынии [6].

В Украине находится второй по величине в мире эндемический очаг описторхоза в бассейне Днепра и его притоков (Псел, Сула, Сейм, Ворскла и др.). Заболевание регистрируется во всех регионах страны, кроме г. Севастополя. Уровень пораженности населения в отдельных районах Полтавской и Черниговской областей колеблется в пределах 10–15%, в Сумской — 71–82%. Зараженность

описторхозом плотоядных животных (преимущественно кошек) составляет 32% в бассейнах Днепра, 28% — Южного Буга, 25% — Сиверского Донца, 19% — Десны. Зараженность церкариями моллюсков в пределах 0,3–1,5%, а рыб из семейства карповых метацеркариями — от 3 до 18% [7].

Первые очаги описторхоза в Северо-Восточном регионе Украины были выявлены в 1930-х гг. На территории Сумской области в 1953 г. на реке Ворскла с притоками выявлен первый очаг инвазии с пораженностью населения до 61%. Затем были зарегистрированы интенсивные очаги в регионах рек Сула и Сейм, где инвазированность населения колебалась от 2 до 18%, а в некоторых селах Кролевецкого района достигала 70–80%. В 1980-х гг. описторхоз был выявлен уже в 16 из 18 районов Сумской области, в 197 населенных пунктах. В связи с этим была разработана Всесоюзная целевая комплексная программа «Описторхоз», утвержденная МЗО СССР 14.02.1953 г., и Республиканская программа мероприятий по борьбе с описторхозом в УССР на период 1985–1990 гг.

В ходе реализации этих программ были выявлены природные очаги описторхоза в Украине, изучены основные механизмы и параметры эпидпроцесса. Были разработаны и введены новые методы диагностики, лечения, диспансеризации больных описторхозом, осуществлены мероприятия по оздоровлению очагов паразитов. Начиная с 1989 г., в Сумской областной клинике инфекционных болезней было пролечено более 4 тыс. больных описторхозом, обследовано на гельминтоз более 2 млн человек [8].

В течение последних 30 лет, благодаря проведенным мероприятиям по оздоровлению очагов, в Сумской области не регистрируются населенные пункты с гиперэндемическим типом территории (с пораженностью населения свыше 40%), общая зараженность населения этим возбудителем снизилась в 4 раза, количество детей, больных описторхозом, уменьшилась в 5 раз. Однако ситуация в области остается сложной, поскольку за последние 5 лет в области выявлено 62% больных описторхозом от общего количества в Украине. Кроме того, в связи с высокой стоимостью лечения, количество зарегистрированных непролеченных пациентов постепенно увеличивается и достигает 49%, подавляющее большинство из них — жители сел.

С учетом того, что болезнь относится к неуправляемым и существенно влияет на здоровье населения, она является одной из важнейших проблем медицины региона. Стойкое функционирование очагов инвазии связано с особенностями гидрологического режима области, значительным удельным весом рыбы в пищевом рационе местного населения. О высоком риске и практической неизбежности неоднократных заражений парази-

том с раннего детского возраста свидетельствуют данные лабораторных исследований дополнительных и промежуточных хозяев описторхисов, проведенных за последние 3 года: пораженность гельминтами моллюсков составляет 1,03%, карповых рыб — 2–4%. Наиболее поражены лещ (25%), язь (20%), подустка и густера (7%), плотва и красноперка (5%) [9].

Патогенное действие печеночных трематод характеризуется многообразием. Паразиты вызывают механическую обструкцию билиарных путей, нарушение микроциркуляции, некроз, воспаление, фиброз печени, холангиоэктазии желчных протоков, создают условия для проникновения вторичной бактериальной инфекции [10]. Продукты жизнедеятельности трематод вызывают гепатотоксические эффекты с повреждением ДНК и развитием мутаций посредством активизации и дисрегуляции полиферментных процессов [11, 12].

Начиная со второй половины XX в., изменилось клиническое течение многих инфекционных и паразитарных болезней. Увеличилась частота хронизации вирусных и бактериальных инфекций. Не исключается возможность влияния на патоморфоз сенсibilизации инфекционными аллергенами, в их числе — и глистной инвазии. На фоне описторхоза осложняется течение вирусных гепатитов, туберкулеза, шигеллеза, брюшного тифа, бруцеллеза. Причиной этого является дисбаланс в системе иммунитета, ориентированной в условиях хронического описторхоза на поддержание продолжительного симбиоза «хозяин — паразит» [13].

Цель исследования — изучить современную эпидемиологическую ситуацию по описторхозу в Северо-Восточном регионе Украины и особенности течения хронической описторхозной инвазии в природном очаге.

Материалы и методы: клинко-анамнестические; лабораторные с использованием биохимического анализатора «Cobas Emira» и клинического анализатора «Cobas Micros»; копроовоскопия формалин-эфирным методом; гематологические показатели эндогенной интоксикации: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс лимфоцитарный (Илимф); инструментальные (УЗИ, фиброгастроудоденоскопия, дуоденальное зондирование).

Обследованы больные описторхозом, проанализированы медицинские карты стационарных больных (ф.003/у). С 2004 г. по 2010 г. в Сумской областной клинике инфекционных болезней на лечении находилось 172 больных описторхозом. У 169 пациентов диагностирован хронический описторхоз, у 3 — острый, из них двое больных не-

задолго до заболевания вернулись из Тюменской области России. С учетом возраста все больные разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли больные в возрасте до 18 лет — 19 (11,1%) пациентов, во 2-ю — 19—39 — 69 (40,1%) пациентов и в 3-ю — старше 40 — 84 (48,8%) пациента.

Полученные результаты занесены в «Электронную карту исследований», статистически обработаны с использованием программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Заболеваемость описторхозом в Сумской области и г. Сумы остается высокой без тенденции к снижению и превышает среднеукраинские показатели в 22—25,6 раз (табл. 1). Так, в 2000—2002 гг. она была в 9 раз выше всеукраинской, в 2003 г. — в 17 раз, а за период 2004—2010 гг. — в 24 раза. Ежегодно увеличивается выявляемость больных описторхозом с 6,9 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 36,4 в 2010 г. При этом заболеваемость в Украине находится на низком уровне — от 0,7 до 1,7 на 100 тыс. населения.

Таблица 1

**Динамика заболеваемости описторхозом
в 2004–2010 гг. (показатель на 100 тыс.
населения)**

Год	Сумская обл.	г. Сумы	Украина
2004	36	1,7	1,47
2005	35,7	6,9	1,39
2006	38,8	7,7	1,7
2007	39,7	10,2	1,6
2008	29,4	7,6	1,3
2009	34,6	15,6	1,35
2010	36,4	5,5	1,32

В 2010 г. на учете в области находилось 1387 больных описторхозом, из них 59 детей. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения — 36,4. Это в 26 раз выше среднего в Украине. Почти 90% больных находятся в г. Шостка и 7 районах области — Буринском, В.-Писаревском, Кролевецком, Недригайловском, Роменском, С.-Будском, Шосткинском. Случаи описторхоза зарегистрированы в 132 населенных пунктах области, из них в 10 пораженность населения превышает 10%. В Буринском, Шосткинском районах и г. Шостка инвазированность людей в 4—7 раз выше среднеобластного и приближается к наиболее интенсивным очагам Западной Сибири.

Однако истинная заболеваемость описторхозом значительно выше. Это связано с полиморфизмом и лабильностью клинических проявлений, отсутствием патогномических симптомов, вследствие чего больные обращаются за медицинской

помощью к врачам других специальностей и часто болезнь остается нераспознанной. Подтверждением поздней диагностики в связи с отсутствием четко очерченной клиники является преобладание среди больных описторхозом лиц старше 40 лет (48,8%).

Среди госпитализированных больных преобладало городское население — 57,4%. Это связано, вероятно, с большей доступностью медицинской помощи населению города, недостаточной обращаемостью и низкой санитарной культурой сельского населения. Анализируя географический анамнез по возрастным группам, выяснено, что в первой группе преобладали жители села в 1,3 раза, а в остальных — городское население: во 2-й — в 2 раза, в 3-й — в 1,4 раза. Относительно высокий процент больных в первой возрастной группе (11,1%) позволяет сделать вывод о том, что заражение описторхозом нередко происходит в детском возрасте.

У 59,8% обследованных фактором передачи была вяленая или соленая рыба. Этому особенно способствовали укоренившиеся привычки людей, живущих вблизи водоемов, употреблять в пищу сырую рыбу.

Среди обследованных преобладали женщины (62,5%), что, очевидно, связано с их участием в приготовлении пищи или с работой в пищевой отрасли (принадлежность к декретированной группе). Преобладание женского пола прослеживается во всех возрастных группах.

Клиника хронического описторхоза, в основном, обусловлена поражением билиарного тракта, поджелудочной железы, желудка и реактивными изменениями других органов.

У подавляющего большинства пациентов заболевание имело латентное течение. Об этом свидетельствует случайное выявление яиц описторхисов в фекалиях при обследовании декретированной группы населения (59,1%), при обращении за медицинской помощью по поводу других заболеваний (23,4%). Только у 17,5% больных были признаки манифестации болезни.

Анализ результатов обследования позволил выявить ряд синдромов, которые встречаются одинаково часто: холангиохолецистит, дискинезии желчевыводящих путей, гастроинтестинальные проявления, аллергический синдром, панкреатопатии, вегето-сосудистые реакции.

Основными клиническими проявлениями болезни были диспепсический и болевой синдромы: 56,9% больных жаловались на тяжесть в правом подреберье, 30,6% — на боль в эпигастрии, 26,8% — на горечь во рту, 23,7% — на тошноту, 17% — на вздутие живота, 12,2% — на кожный зуд, 14,2% — на неустойчивый стул, 11,8% — на снижение аппетита, 8,7% — на сухость во рту, 3,6% — на

рвоту. 14,4% пациентов не предъявляли никаких жалоб. У большинства больных (58,2%) были признаки астенизации (слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности), 11,9% отмечали высыпание на коже и ринит.

В результате сравнения клинических симптомов болезни по возрастным группам было установлено, что почти у половины больных в возрасте до 18 лет основными жалобами были тяжесть в правом подреберье, повышенная утомляемость, снижение аппетита, периодические высыпания на коже. Во 2-й и 3-й группах увеличилось количество больных с жалобами диспепсического характера — горечь во рту, тошнота, вздутие живота, однако уменьшились проявления аллергического синдрома.

Заболевание у 72,3% лиц имело среднетяжелое, у 27,7% — легкое течение.

При оценке степени тяжести течения болезни в возрастных группах выявлено, что в первой группе преобладало легкое течение заболевания (58,7%), во второй и третьей — среднетяжелое (64,2% и 87,3% соответственно). Таким образом, с возрастом утяжеляется течение заболевания, что, очевидно, связано со снижением компенсаторных механизмов организма.

Клиническими проявлениями описторхоза были симптомы поражения гепатодуоденопанкреатической зоны (табл. 2). У большинства госпитализированных определялась увеличенная печень, у каждого четвертого — субиктеричность склер, субфебрилитет, болезненность при пальпации в правом подреберье. Проявлениями вегетативных нарушений были потливость, слюнотечение, вазомоторные сосудистые реакции.

Таблица 2

Частота выявления симптомов у больных с хроническим описторхозом

Симптом	Количество больных	
	Абс. число	%
Субиктеричность склер	43	25,0
Субфебрилитет	34	19,8
Болезненность при пальпации в эпигастальной области, проекции желчного пузыря	54	31,2
	49	28,5
Положительные симптомы Кера, Мерфи, Ортнера	16	9,3
Гепатомегалия	133	77,3
Астеновегетативный синдром	76	44,1
Аллергический синдром	12	6,9
Вегетативные нарушения	23	13,4

Астеновегетативный синдром проявлялся головной болью, нарушением сна, раздражительностью, быстрой утомляемостью.

Значительных изменений в гемограмме больных описторхозом не выявлено (табл. 3). Количество эритроцитов и тромбоцитов, содержание гемоглобина, средний размер эритроцитов (МСV), концентрация гемоглобина в эритроците (МНСН), объем эритроцитов (МСН) были в норме. Не было изменений у большинства больных и в лейкоформуле, только у 14,3% лиц показатели были выше средних. Содержание эозинофилов в крови не превышало норму и лишь у 3% лиц была выявлена эозинофилия.

Таблица 3

Показатели крови больных описторхозом при госпитализации

Показатель	М±m
Эритроциты, $1 \times 10^{12} / \text{л}$	$4,22 \pm 0,046$
Гемоглобин, г/л	$128,08 \pm 1,65$
МСV, мкм	$86,38 \pm 0,59$
МНСН, пг	$30,21 \pm 0,24$
МНСН, г/л	$328,15 \pm 2,31$
Тромбоциты, $1 \times 10^9 / \text{л}$	$208,9 \pm 4,73$
Лейкоциты, $1 \times 10^9 / \text{л}$	$6,24 \pm 0,16$
Эозинофилы, %	$2,28 \pm 0,24$
Билирубин, мкмоль/л	$13,8 \pm 1,02$
АлАТ, Ед/л	$28,2 \pm 2,14$
АсАТ, Ед/л	$30,1 \pm 1,64$
ЩФ, Ед/л	$150,68 \pm 11,82$
ГГТ, Ед/л	$30,60 \pm 4,17$

В биохимическом анализе крови существенных изменений не было: среднее содержание общего билирубина в крови составляло ($11,46 \pm 0,68$) мкмоль/л, у 13,9% больных отмечалось его умеренное повышение. Средние показатели активности АсАТ ($33 \pm 2,66$) Ед/л и АлАТ ($32,01 \pm 3,46$) Ед/л также находились в пределах нормы у большинства пациентов. У 27 (15,6%) больных определялось увеличение АсАТ: ($75,05 \pm 10,05$) Ед/л и у 42 (24,4%) — АлАТ: ($61,16 \pm 8,96$) Ед/л. Отмечалось увеличение показателей щелочной фосфатазы в 1,6 раза — ($189,68 \pm 16,96$) Ед/л — у лиц третьей возрастной группы.

Увеличение активности печеночных ферментов АлАТ и ЩФ во 2-й и в большей степени в 3-й возрастной группах (38,3% и 46,6% соответственно) свидетельствует о повреждении печеночных клеток и развитии холестаза, поскольку ЩФ участвует в обмене фосфорной кислоты, способствует транспорту фосфора в клетки.

Гематологические показатели эндогенной интоксикации были в пределах нормы: ЛИИ ($0,76 \pm 0,06$), ГПИ ($0,99 \pm 0,07$), ИСЛК ($1,81 \pm 0,068$), Илимф ($0,54 \pm 0,002$).

Диагноз описторхоза подтверждался копроовоскопией (100% больных) и исследованием дуоденального содержимого (38,3%). У 86,6% лиц формалин-эфирным методом выявлена минамальная инвазия, у 8% — умеренная, у 5,4% — высокая.

Исследование дуоденального содержимого проведено 72,8% больным. Элементы воспаления (лейкоциты, слизь, эпителий) в порции желчи А выявлены у 21,3% пациентов, в порции В — у 56,2%, в порции С — 12,2%. Наличие признаков воспаления в порции В у большинства больных свидетельствует о роли описторхисов в формировании поражения желчного пузыря. У 6,2% больных секреторная функция желудка повышена, у 16,1% — снижена. Увеличение α -амилазы в моче было у 9,1% больных.

Определение антител к описторхисам методом ИФА проведено 68 (39,5%) больным. Из них положительный результат получен у 14 (20,6%). Низкий показатель положительных результатов иммунологического исследования, очевидно, обусловлен иммуносупрессивным действием описторхисов. При длительных сроках инвазии наблюдается снижение уровня специфических антител ниже порогового вследствие развития иммунодефицитного состояния пациента. Вырабатываемые антитела полностью связываются с экскреторно-секреторными антителами гельминтов с образованием ЦИК. ЦИК стимулирует у инвазированного хозяина продукцию специфических супрессоров, угнетающих Т-звено иммунитета, тем самым оказывая тормозящее влияние на функциональное состояние иммунной системы. Происходит «иммунная мимикрия», т.е. включение антигенов хозяина в антигенный комплекс паразита и подавление иммунного ответа [14, 15]. Поэтому иммунологические методы диагностики при описторхозе имеют ориентировочное значение.

При УЗИ-исследовании органов брюшной полости признаки гепатита выявлены у 17,2% больных, холецистита — у 78,6%, холангита — у 21,3%. Дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу диагностированы у 38,3% пациентов, преимущественно у лиц младшей возрастной группы. Холангиты, холециститы преобладали у лиц старше 40 лет. Кроме поражения гепатобилиарной системы, у 18,8% больных при ФГДС выявлен гастрит, у 11,6% — гастродуоденит. На ЭКГ — у 14,3% дистрофические изменения миокарда.

Определяя диагностическую ценность клинико-лабораторных симптомов у больных описторхозом, установлено, что наибольшее диагностическое значение среди клинических данных имеют признаки холецистита, гастрита, гепатомегалия, чувство тяжести в эпигастрии; из лабораторных — наличие описторхисов в кале; из эпидемиологических — принадлежность к группе риска и употребление в пищу термически не обработанной рыбы (табл. 4).

Анализируя основные клинико-эпидемиологические данные течения хронического описторхоза в разные периоды по данным различных авторов, которые исследовали эту проблему, установлено следующее (табл. 5):

- начиная с 1980-х гг., регистрируется малосимптомное течение описторхоза;
- потеря массы тела для наших больных не характерна;
- частота гепатомегалии находится на значительном уровне;
- редко регистрируются анемия и эозинофилия;
- интенсивность инвазии преимущественно низкая.

Таблица 4

**Диагностическое значение
клинико-лабораторных симптомов
у больных описторхозом**

Симптом	% выявления
Яйца описторхисов в кале	100
Признаки холецистита	78,6
Гепатомегалия	74,2
Группа риска (рыбаки и члены их семей)	72,3
Гастрит	69,7
Употребление вяленой и соленой речной рыбы	59,8
Тяжесть в правом подреберье	56,3
Астеновегетативный синдром	58,2
Гастродуоденит	11,6
Боль в эпигастрии	30,4
Горечь во рту	26,8
Субиктеричность склер	25,8
Субфебрилитет	25,1
Тошнота	23,7
Яйца описторхисов в дуоденальном содержимом	38,3
ИФА	20,6

Таблица 5

**Основные клиничко-лабораторные данные течения хронического описторхоза
по данным различных авторов**

Показатель	Авторы				
	М.М. Плотников (1953)	Р.М. Ахремович (1963)	Д.Д. Яблоков (1979)	А.И. Пальцев (1990)	Наши данные (2010)
Боль в правом подреберье	Выраженный болевой синдром 30%. Приступы желчной колики	Часто тупые, острые — до приступа желчной колики. Болевой шок	Периоды обострения и ремиссии. Возможно бессимптомное течение	У местного населения преимущественно малосимптомное течение	Тяжесть в правом подреберье — 56,9%; боль в эпигастрии — 30,4%
Снижение массы тела	25% — заметное похудение	Часто снижена	Умеренное похудение	32% — умеренное похудение	В единичных случаях
Желтуха	Редко	11%	9,5%	1%	1%
Субиктеричность склер	Очень часто	30%	46%	43%	25,8%
Гепатомегалия	35%	90%	62%	52%	74,2%
Температура тела	До 37,8 °С — 55%; до 39 °С — редко	Субфебрильная — часто; фебрильная — редко	Субфебрильная — 34%; до 39 °С — 5%	Субфебрильная — 31%; до 38,5 °С — 0,7%	Субфебрильная — 25%
Анемия	Почти у всех больных	У многих	Нечасто	Редко	14%
Эозинофилия	Значительная — 8%	Значительная — 65%	Преимущественно значительная — 85%	Незначительная — 45%	На уровне 5% — у 5,4%; на уровне 10% — у 10,7%
Интенсивность инвазии	Значительная	Значительная	Преимущественно значительная	1,2% — значительная, 83,5% — низкая	11,6% — значительная, 8,9% — умеренная

Выводы

- Описторхоз нужно рассматривать как системное заболевание человека, вызванное трематодами, паразитирующими в желчных протоках, желчном пузыре и поджелудочной железе, которые оказывают сенсibilизирующие, механическое, нейрогенное действие.
- Заболеваемость описторхозом в Северо-Восточном регионе Украины высокая и имеет тенденцию к росту.
- Регистрируется преимущественно латентное течение болезни.
- Из манифестных форм у больных чаще всего выявляется холецистит (78,6%).
- Решающую роль в диагностике хронического описторхоза имеет копроовоскопия (100%).
- Группу риска составляют рыбаки и члены их семей (72,3%). Основным фактором передачи является соленая и вяленая рыба.

Литература

- Буряк, М.В. Роль паразитологического мониторинга в снижении циркуляции описторхозной инвазии на территории Курской области / М.В. Буряк, Н.С. Малышева // Си-

бирский медицинский журнал. — Иркутск, 2008. — № 7. — С. 88 — 89.

- Berger, B.K. Opisthorchiasis simulans a malignancy (in German) / B.K. Berger, M.D. Vierbuchen // Z. Gastroenterol. — 2004. — № 39. — P. 173 — 175.

- Мартынова, Н.А. Рак печени в регионе Сибири и Дальнего Востока / Н.А. Мартынова, И.Н. Одинцова // Сибирский онкологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 77 — 78.

- Пельгунов, А.Н. Паразиты человека. Описторхоз / А.Н. Пельгунов // Экологические системы и приборы. — 2006. — № 5. — С. 21 — 26.

- Бычков, В.Г. Описторхоз в Обь-Иртышском бассейне (вопросы этиологии и патогенеза) / В.Г. Бычков, Г.Г. Крылов, А.О. Плотникова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2007. — № 4. — С. 1 — 6.

- Николаева, Н.И. Описторхоз. Этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.И. Николаева, В.П. Николаева, А.В. Гигилева // Российский паразитологический журнал. — 2005. — № 5. — С. 23 — 26.

- Павліковська, Т.М. Опісторхоз в Україні / Т.М. Павліковська, К.І. Бодня, Л.В. Холтобіна та ін. // Сучасні інфекції. — 2005. — № 2. — С. 4 — 6.

- Псарьов, В.М. Санітарно-паразитологічна характеристика довкілля як показник ризику зараження паразитарними хворобами / В.М. Псарьов, С.Є. Шолохова, Л.М. Даниленко, П.І. Жук // Матеріали наради паразитологів України і тези доповідей. — Рівне, 2007. — С. 157 — 160.

- Шолохова, С.Є. Ситуація з опісторхозу в Сумській області та в Україні / С.Є. Шолохова, А.О. Сніцарь, В.Б. Міроненко та ін. // Сучасні інфекції. — 2004. — № 4. — С. 9 — 11.

10. Carpenter, H.A. Bacterial and parasitic cholan gifis / H.A. Carpenter // Mayo Clin Proc. — 1998. — № 5. — P. 473–478.
11. Holzinger, F. Mechanisms of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascaole toward cholangiocarcinoma / F. Holzinger, K. Zraggen, M.W. Bachler // Ann. Oncol. — 1999. — № 10, Suppl. 4. — P. 122–126.
12. Альперович, Б.И. Криохирurgia опухолей и паразитарных заболеваний печени / Б.И. Альперович, Н.В. Мерзликин, В.Н. Сало // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 36–39.
13. Бодня, Е.И. Нарушение процессов адаптации и их коррекция при хроническом описторхозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Бодня. — Киев, 1999. — 43 с.
14. Ильинских, Е.Н. Характеристика иммунного ответа в зависимости от интенсивности инвазии у больных хроническим описторхозом / Е.Н. Ильинских [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2010. — № 1. — С. 40–44.
15. Новицкий, В.В. Изменение ключевых цитокинов регуляции эозинофильных гранулоцитов при инвазии *Opisthorchis felinus* / В.В. Новицкий [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — № 3. — С. 46–51.

Авторский коллектив:

Чемич Николай Дмитриевич — заведующий кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом микробиологии, вирусологии и иммунологии Сумского государственного университета (Сумы, Украина), д.м.н., профессор, тел. +38(050)031-05-79; e-mail. chemych@gmail.com.

Ильина Нина Ивановна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом микробиологии, вирусологии и иммунологии Сумского государственного университета (Сумы, Украина), к.м.н., тел. +38 (0542)32-23-41.

Захлебаева Виктория Валериевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом микробиологии, вирусологии и иммунологии Сумского государственного университета (Сумы, Украина), к.м.н., тел. + 38(0542)60-26-93.

Шолохова Светлана Евгеньевна — заведующая паразитологическим отделением Сумской областной санитарно-эпидемиологической станции (Сумы, Украина), тел. +38(0542)25-05-34.

Кочетков Андрей Владимирович — магистр кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом микробиологии, вирусологии и иммунологии Сумского государственного университета (Сумы, Украина), тел. +38(0542)65-52-94.

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

З.А. Камбачокова

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик

Condition peroxidations of lipids and antioxidative systems with patients' relapsing genital herpes

Z.A. Kambachokova

The Kabardino-Balkaria State University of H.M. Berbekova, Nalchik

Резюме. Исследование посвящено комплексному изучению процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у 96 больных рецидивирующим генитальным герпесом в возрасте от 16 до 45 лет. Анализ полученных результатов свидетельствует о глубоких нарушениях в системе перекисного окисления липидов, что подтверждается достоверным увеличением его продуктов, в частности, малонового диальдегида. Интенсивность процессов липопероксидации зависит от периода заболевания и степени тяжести инфекционного процесса. Важно отметить, что интенсификация процессов липопероксидации у больных рецидивирующим генитальным герпесом сопровождается существенным угнетением активности супероксиддисмутазы, повышением острофазного белка плазмы крови церулоплазмину и каталазы эритроцитов. Изменения данных показателей свидетельствуют о срыве оксидантной и антиоксидантной систем в разные периоды болезни. Повышение активности перекисного окисления липидов в организме больных герпесвирусной инфекцией, вероятно, является одним из патогенетических звеньев развития заболевания и требует корректирующей терапии.

Ключевые слова: генитальный герпес, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, свободнорадикальное окисление.

Введение. Исследованиями последних лет установлено, что окислительно-восстановительные процессы и, главным образом, процессы свободнорадикального окисления во многом определяют стабильность гомеостаза живого организма. В результате нарушения активности этой системы накапливаются токсичные продукты, что является одной из причин разбалансировки регуляции гомеостаза, приводящей к серьезным метаболическим нарушениям, изменениям иммунного статуса, гормональным сдвигам, глубоким нарушениям в системе детоксикации. Согласно современным представлениям, основным патогенетическим фактором многих заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся нарушением био-

Abstrakt. Research is devoted complex studying of lipid peroxidation processes and antioxidative systems at 96 sick by genital herpes at the age from 16 till 45 years. The analysis of the received results testifies to deep infringements in system peroxidations of lipids that prove to be true authentic increase in its products, in particular malonic dialdehyde. Intensity of lipid peroxidation processes depends on the period of disease and severity level of infectious process. It is important to notice that the intensification of lipid peroxidation processes at patient's genital herpes is accompanied by essential oppression of the general antioxidant activity of blood, a catalase and superoxide dismutase and increase the squirrel of plasma of blood ceruloplasmin. Changes of the given indicators testify to failure oxidative and antioxidative systems during the different periods of illness. Activity increase of lipid peroxidation processes in an organism sick herpes virus and infection, possibly, is one of pathogenetic links of development of disease and demands modifying therapy.

Key words: genital herpes, lipids peroxidation, antioxidant system, free radical oxidation.

логических барьеров клеточных мембран, является активация свободнорадикальных окислительных реакций. Изменение активности этого процесса приводит к нарушению функции клетки и, как следствие, к развитию патологии [1].

Пусковым моментом, способствующим развитию процесса свободнорадикального окисления, является образование супероксид-анион-радикала, который атакует липидную основу клеточной мембраны, образуя при этом перекисные соединения. В настоящее время имеются доказательства для обоснования концепции свободнорадикального механизма повреждения клетки при развитии многих заболеваний [2]. Установлено, что выраженность свободнорадикальных про-

цессов обусловлена уровнем генерации активных форм кислорода (АФК).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ), протекающее в биологических мембранах, является классическим примером свободнорадикальных процессов в организме [3]. ПОЛ постоянно протекает в организме, являясь необходимым физиологическим процессом. ПОЛ имеет большое значение для обновления липидов мембран клеток и поддержания структурного гомеостаза [4]. Нестойкие первичные продукты перекисного окисления липидов довольно скоро разрушаются с образованием вторичных продуктов ПОЛ, среди которых наиболее известен малоновый диальдегид (МДА). Его содержание в крови повышается при синдроме интоксикации, сопровождающей многие заболевания. Скорость свободнорадикального окисления и концентрация свободных радикалов у человека в норме поддерживаются на определенном уровне антиоксидантной системой, противодействующей процессам запуска и развития свободнорадикальных реакций [5]. Чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления играет важную, а иногда ключевую роль в развитии ряда патологических состояний. Действие патогенных факторов и активация эндогенных механизмов свободнорадикального окисления приводят к напряжению механизмов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса, который может проявляться на клеточном, тканевом и организменном уровнях [6]. Окислительный стресс — важный патогенетический фактор многих заболеваний инфекционной природы. Развитию окислительного стресса способствует образование активированных кислородных метаболитов (АКМ), преимущественно свободнорадикальной природы, характеризующихся высокой реакционной способностью и широким спектром биологического действия. В физиологических условиях образование АКМ в клетках сдерживается на низком уровне системой ферментативных и неферментативных антиоксидантов. Преобладание продукции АКМ в результате повышения их образования или истощения антиоксидантов, сопровождающиеся активацией деструктивных процессов, получило название «окислительный стресс». Он возникает в результате нарушения баланса в системе образования свободных радикалов и механизмах антиоксидантной защиты.

Цель исследования — изучение роли перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 96 больных генитальным герпесом в возрасте от 16 до 45 лет (52 мужчины, 44 женщины). У всех обследованных отмечалось рецидивирующее течение болезни. Длительность заболевания

у всех пациентов была не менее двух лет. Степень тяжести инфекции определялась частотой рецидивов, длительностью ремиссий, выраженностью клинических проявлений. С учетом этих данных у 21 больного диагностирована легкая форма заболевания (частота рецидивов до 4 раз в год), у 51 — среднетяжелая (частота рецидивов до 8 раз в год), у 24 — тяжелая (частота рецидивов более 10 раз в год). Диагноз ставился на основании клинической картины и подтверждался исследованием отделяемого половых путей в полимеразой цепной реакции (ПЦР), а также обнаружением в диагностическом титре специфических антител к герпес-вирусам (ВПГ 1, 2) методом трехфазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Основными жалобами больных были боль, жжение в области герпетических высыпаний, общая слабость, недомогание, головная боль, снижение работоспособности. При объективном исследовании выявляли признаки герпетической инфекции: наличие пузырьков, язв, трещин, эритемы, отека пораженных тканей, повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов. Все пациенты обследованы клинически и лабораторно в период обострения процесса, угасания клинической симптоматики и в период ремиссии. С начала болезни больные получали стандартную противовирусную, иммунотропную и антиоксидантную терапию.

Состояние перекисного окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме крови методом М. Ushiyama и М. Mihara [7] в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки антиоксидантной системы определяли уровень церулоплазмина (ЦП) в плазме крови методом Раввина [8], каталазу эритроцитов по рекомендации А.И. Карпищенко [9], активность супероксиддисмутазы (СОД), эритроцитов по методу В.А. Гусева [10]. Кровь больных обследовали в период обострения герпетической инфекции, угасания клинической симптоматики и ремиссии. Группу контроля составили 45 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследуемых. Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием статистических показателей: критерия Стьюдента и коэффициента корреляции. Математическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel и для Windows.

Результаты и обсуждение. В ходе динамических исследований установлено закономерное возрастание содержания МДА в плазме крови с максимальным значением в период обострения генитального герпеса (табл. 1). В период клинической ремиссии параллельно положительной динамике заболевания наблюдается достоверное снижение малонового диальдегида в плазме крови.

В периоде стойкой ремиссии изучаемый показатель продолжал снижаться, однако был выше, чем у здоровых (см. табл. 1).

Повышение малонового диальдегида в сыворотке крови больных герпесвирусной инфекцией зависело от тяжести патологического процесса. Наиболее выраженные изменения изучаемого показателя отмечались у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания (табл. 2). У больных с легким течением болезни содержание малонового диальдегида в плазме крови в периоде ремиссии возвращалось к норме и не отличалось от показателя здоровых ($P > 0,05$).

Главной и начальной преградой на пути образования АКМ является супероксиддисмутаза. Реакция дисмутации, катализируемая СОД, является ключевой в регуляции скорости всего цикла превращения супероксидного аниона в другие активные формы кислорода и контролирует тем самым скорость свободнорадикального окисления. Следует отметить, что на первых этапах процесса наиболее эффективная защита клетки от атак супероксидных радикалов осуществляется совместным действием ферментов СОД, удаляющим супероксидные радикалы, и каталазы, инактивирующей H_2O_2 .

Супероксиддисмутаза — ключевой фермент процесса ПОЛ. Он катализирует реакцию дисмутации, в результате которой уменьшается концентрация супероксидного радикала в клетках и тканях организма, где этот радикал постоянно образуется. Функцией СОД является защита клет-

ки от повреждающего действия супероксида. СОД является основным внутриклеточным антиоксидантом. Этот фермент представляет собой группу металлопротеинов, осуществляющих рекомбинацию супероксид-анион-радикалов с образованием H_2O_2 и кислорода, ингибируя перекисное окисление липидов на стадии активации кислорода. Основным источником этого радикала в организме служат клетки — фагоциты, в крови это нейтрофилы и моноциты. Вместе с каталазой и другими антиоксидантными ферментами она защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов [11]. Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и перекись водорода. Таким образом, она играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом. При изучении активности внутриклеточного антиоксиданта супероксиддисмутазы эритроцитов у больных рецидивирующим генитальным герпесом отмечено достоверное снижение активности изучаемого фермента с максимальным значением в стадии обострения заболевания (см. табл. 1). При угасании клинических симптомов, одновременно с улучшением общего состояния больных на фоне лечения, происходило повышение активности супероксиддисмутазы.

В периоде клинической ремиссии исследуемый показатель достоверно не отличался от нормы (см. табл. 1). При тяжелом течении болезни во всех периодах отмечается достоверное и значительное

Таблица 1

Показатели свободнорадикального окисления у больных рецидивирующим генитальным герпесом

Изучаемый показатель	Период исследования	n	$X \pm m$	P	P_1
МДА (мкмоль/л)	Здоровые	45	$1,4 \pm 0,04$	—	—
	I	96	$4,2 \pm 0,04$	$<0,001$	—
	II	81	$3,5 \pm 0,9$	$<0,001$	$<0,001$
	III	70	$2,2 \pm 0,08$	$<0,001$	$<0,001$
Супероксиддисмутаза (ед. акт/мл)	Здоровые	45	$1,40 \pm 0,02$	—	—
	I	96	$0,5 \pm 0,04$	$<0,001$	—
	II	81	$0,9 \pm 0,03$	$<0,001$	$<0,001$
	III	70	$1,1 \pm 0,02$	$>0,05$	$<0,001$
Церулоплазмин (мг/л)	Здоровые	45	$403 \pm 4,6$	—	—
	I	96	$516 \pm 8,5$	$<0,001$	—
	II	81	$500 \pm 3,6$	$<0,001$	$<0,001$
	III	70	$431 \pm 2,1$	$<0,001$	$<0,001$
Каталаза эритроцитов	Здоровые	45	$40,1 \pm 0,06$	—	—
	I	96	$76,5 \pm 0,9$	$<0,001$	—
	II	81	$60,4 \pm 0,8$	$<0,001$	$<0,001$
	III	70	$40,8 \pm 0,6$	$>0,05$	$<0,001$

n — число наблюдений, X — среднее арифметическое значение, $\pm m$ — средняя ошибка средней арифметической, P — достоверность различия по отношению к здоровым, P_1 — достоверность различия по отношению к предыдущему периоду.

Таблица 2

Показатели свободнорадикального окисления у больных генитальным герпесом в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	Период иссл.	n	МДА (мкмоль/л)			Супероксиддисмутаза (ед. акт/мл)			Церулоплазмин (мг/л)			Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)		
			X $\pm$ m	P	P1	X $\pm$ m	P	P1	X $\pm$ m	P	P1	X $\pm$ m	P	P1
Здоровые		45	1,4 $\pm$ 0,04	—	—	1,4 $\pm$ 0,02	—	—	402 $\pm$ 4,6	—	—	40,1 $\pm$ 00,5	—	—
Легкое	I	21	2,8 $\pm$ 0,02	<0,001	—	1,0 $\pm$ 0,01	< 0,001	—	487 $\pm$ 2,0	<0,001	—	71,6 $\pm$ 1,91	<0,001	—
	II	16	2,4 $\pm$ 0,05	<0,001	<0,001	1,2 $\pm$ 0,04	< 0,001	< 0,001	411 $\pm$ 1,9	> 0,05	<0,05	64,2 $\pm$ 0,96	<0,001	<0,001
	III	13	1,7 $\pm$ 0,08	> 0,05	<0,01	1,4 $\pm$ 0,06	> 0,05	> 0,05	386 $\pm$ 1,1	> 0,05	> 0,05	41,2 $\pm$ 1,74	> 0,05	<0,001
Среднетяжелое	I	51	3,8 $\pm$ 0,05	<0,001	—	0,7 $\pm$ 0,08	< 0,001	—	568 $\pm$ 1,6	<0,001	—	76,3 $\pm$ 1,6	<0,001	—
	II	46	2,5 $\pm$ 0,02	<0,001	<0,001	1,0 $\pm$ 0,06	< 0,001	< 0,001	500 $\pm$ 2,4	<0,001	<0,05	61,2 $\pm$ 1,9	<0,001	<0,001
	III	40	2,1 $\pm$ 0,04	<0,001	<0,001	1,3 $\pm$ 0,01	> 0,05	> 0,05	403 $\pm$ 2,2	<0,05	<0,001	41,7 $\pm$ 0,7	> 0,05	<0,001
Тяжелое	I	24	4,9 $\pm$ 0,05	<0,001	—	0,5 $\pm$ 0,03	< 0,001	—	736 $\pm$ 1,2	<0,001	—	81,7 $\pm$ 1,2	<0,001	—
	II	19	3,7 $\pm$ 0,04	<0,001	<0,001	0,9 $\pm$ 0,09	< 0,001	< 0,001	698 $\pm$ 1,7	<0,001	<0,001	76,9 $\pm$ 1,4	<0,001	<0,001
	III	17	2,9 $\pm$ 0,05	<0,001	<0,001	1,1 $\pm$ 0,04	< 0,001	< 0,001	532 $\pm$ 2,2	<0,001	<0,001	46,8 $\pm$ 1,2	> 0,05	< 0,001

Обозначения те же, что и в таблице 1.

снижение активности фермента, не возвращающееся к норме и в периоде ремиссии. При легкой и среднетяжелой форме заболевания имеет место незначительное снижение активности супероксиддисмутазы с возвращением к нормальным показателям в период ремиссии (см. табл. 2).

Известно, что белок острой фазы церулоплазмин обладает антиоксидантной активностью, является белком острой фазы воспаления, основным признаком которого — быстрое и значительное изменение концентрации в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызывавшего его стимула [12]. Изучение церулоплазмينا в плазме крови у больных герпесвирусной инфекцией выявило следующие изменения. Отмечено повышение концентрации белка в стадии обострения у всех обследуемых больных. На фоне проводимой терапии вместе с улучшением состояния (регресс клинических проявлений) выявлено снижение содержания церулоплазмينا, однако у всех больных показатель значительно превышал средний уровень здоровых лиц (см. табл. 1). Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Фаза клинической ремиссии характеризовалась снижением концентрации церулоплазмينا, однако его уровень оставался еще достоверно более высоким, чем у здоровых лиц. Это свидетельствует о напряжении антиоксидантной системы и в периоде ремиссии герпетической инфекции, что, по-видимому, обусловлено необходимостью инактивации повышенных концентраций активных форм кислорода. У больных легким течением заболевания исследуемый показатель к периоду ремиссии возвращался к норме (см. табл. 1, 2).

Одним из ферментов, защищающим клетки от воздействия активных форм кислорода, является каталаза. Она предотвращает накопление перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Нарушения в этой цепи способствуют сбоям в окислительных процессах и приводят к возникновению окислительного стресса, который является составным элементом целого ряда патологических состояний и заболеваний. При изучении активности внутриклеточного антиоксиданта каталазы эритроцитов у больных генитальным герпесом отмечено достоверное повышение активности изучаемого фермента с максимальным значением в периоде обострения заболевания (см. табл. 1). В периоде угасания клинических симптомов параллельно по-

ложительной динамике заболевания наблюдалось постепенное снижение уровня активности фермента с возвращением к норме в периоде стойкой ремиссии. При этом активность каталазы зависела от тяжести заболевания. Значительное возрастание активности каталазы в эритроцитах наблюдалось при тяжелой и среднетяжелой формах течения инфекции.

Заключение. Таким образом, анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что в динамике заболевания у больных генитальным герпесом возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов липопероксидации, повышение острофазного белка плазмы крови — церулоплазмينا, каталазы эритроцитов, понижение активности супероксиддисмутазы, зависящие от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

Литература

1. Горожанская, Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э. Г. Горожанская // Клин. лаб. диагн. — 2010. — № 6. — С. 28–41.
2. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова [и др.]. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
3. Нагоев, Б.С. Клеточные механизмы патогенеза ВИЧ-инфекции / Б.С. Нагоев [и др.]. — Нальчик: Полиграфсервис и Т, 2010. — 280 с.
4. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561–581.
5. Шепелев, А.П. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев, И.В. Корниенко, А.В. Шестопапов // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 110–116.
6. Конторщикова, К.Н. Перекисное окисление в норме и патологии: учебное пособие / К.Н. Конторщикова. — Нижний Новгород, 2000. — 24 с.
7. Ushima, M. / M. Ushima, M. Michara // Analnt.Biochem. — 1978. — V. 86, №1. — P. 271–278
8. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. / В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000.
9. Карпищенко, А.И. Медицинская лабораторная диагностика / А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С.246–265.
10. Гусев, В.А. // Бюл. Экспер. Биол. — 1977. — № 8. — С. 166–170.
11. Нагоев, Б.С. ВИЧ-инфекция: клинико-цитохимические и патогенетические аспекты / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева. — Нальчик: Полиграфсервис и Т, 2007. — 166 с.
12. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. — М.: Наука, 2001. — 340 с.

Автор:

Камбачокова Зарета Анатольевна — докторант кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, к.м.н., тел. 8-963-168-52-21; (8662) 47-21-37; e-mail: K.zareta.7@mail.ru

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ СОЧЕТАННЫМ ГЕПАТИТОМ В+С ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

О.Л. Соболевская

Нижегородская государственная академия, Нижний Новгород

Change of the indices of the cytokine status in patients with chronic combined hepatitis B+C in a process of antiviral therapy

O.L. Sobolevskaya

Nizhegorodskaya State Medical Academy, Nizhniy Novgorod

Резюме. Изучен цитокиновый статус у пациентов с хроническим сочетанным гепатитом В+С в процессе противовирусной терапии. Обследованы 49 больных в возрасте от 18 до 47 лет (пегилированный интерферон-альфа2а и рибавирин были назначены 24 пациентам). Установлено, что значительное повышение содержания интерферона-α, интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α (с последующим снижением) в сыворотке крови у больных с устойчивым вирусологическим ответом служит ранним критерием эффективности противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический сочетанный гепатит В+С, цитокины, противовирусная терапия.

Abstract. The author studied the cytokine status in patients with chronic combined hepatitis B+C in a process of antiviral therapy. The examination embraced 49 patients aged from 18 to 47 years (pegylated interferon-alfa2a and ribavirin were used in 24 patients). It is established, that a significant increase of the interferon-α, interferon-γ, tumor necrosis factor-α (with following decrease of tumor necrosis factor-α) in blood serum content in patients with a stable virologic response serves as an early criterion of the antiviral therapy effectiveness.

Key words: chronic combined hepatitis B+C, cytokines, antiviral therapy.

Введение. На современном этапе изучения вирусных гепатитов методы и схемы противовирусной терапии (ПВТ) хронического сочетанного гепатита В + С находятся на этапе разработки [1, 2]. «Золотым стандартом» лечения хронического гепатита С (ХГС) является комбинированная терапия пегилированными интерферонами-α (ПЭГ-ИНФ-α) и рибавирином [3, 4, 5]. Эффективность лечения при определении 1b генотипа HCV достигает 60%, а при выявлении «не 1b» генотипа — даже выше (80—90%). С другой стороны, до настоящего времени однозначного подхода к выбору противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита В (ХГВ) нет [6, 7]. Препаратами первой линии, наряду с нуклеотидными аналогами, являются препараты ПЭГ-ИНФ [3, 7]. Тем не менее, ряд исследователей отмечают, что совместное применение этих препаратов не дает существенного повышения эффективности терапии [3, 6, 7]. Вместе с тем, с учетом иммуностимулирующего и иммунокорректирующего действия ПЭГ-ИНФ, возможно его использование для лечения хронического сочетанного гепатита В + С.

Принято считать, что характеристики вируса гепатита В (HBV) и С (HCV), такие как вирусная на-

грузка и при ХГС — генотип вируса, тесно связаны с ответом на ПВТ и рассматриваются в качестве прогностических критериев эффективности лечения [3, 9]. Вместе с тем, именно характер иммунного ответа может определять дальнейшее развитие и течение как хронических моноинфекций HBV и HCV, так и сочетанного гепатита В + С [9, 10, 11]. В связи с этим в анализ результатов лечения, наряду с характеристикой репликативной активности вирусов, взята оценка показателей иммунного ответа.

Цель исследования — изучение содержания интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферона-α (ИНФ-α), ИНФ-γ в сыворотке крови больных хроническим сочетанным гепатитом В + С с высокой репликативной активностью HBV и HCV на фоне противовирусного лечения и разработка системы прогнозирования эффективности ПВТ.

В работе решались следующие задачи:

- определение содержания медиаторов иммунного ответа до и после ПВТ;
- изучение содержания медиаторов иммунного ответа при развитии УВО;
- определение критериев прогноза эффективности ПВТ.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 49 больных хроническим сочетанным гепатитом В+С с высокой репликативной активностью обоих вирусов (30 мужчин и 19 женщин в возрасте от 18 до 47 лет), из которых 24 получали ПВТ (I группа) и 25 — базисную терапию (II группа). Диагноз устанавливался с учетом клинико-эпидемиологических и лабораторных данных, верифицирован обнаружением серологических маркеров HBV и HCV иммуноферментным методом и обнаружением ДНК HBV и РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Необходимо отметить, что в группу больных, получавших ПВТ, вошли 5 пациентов с латентной HBV-инфекцией (обнаружены HBV ДНК и antiHBsAg сумм при отсутствии других маркеров гепатита В — HBeAg, antiHBe, antiHBsAg IgM, HBsAg) в структуре сочетанного гепатита.

Уровень цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). В целях уточнения пределов нормальных колебаний значений цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ) были проведены исследования у 60 здоровых доноров, мужчин и женщин в возрасте от 20 до 50 лет (53,4 $\pm$ 10,4, 56,3 $\pm$ 4,2, 53,2 $\pm$ 4,1, 58,4 $\pm$ 4,5, 44,3 $\pm$ 3,1, 48,3 $\pm$ 3,2, 156,4 $\pm$ 10,6 Пг/мл соответственно).

Больные I группы получали комбинированную терапию: пегасис в дозе 180 мкг/кг массы 1 раз в неделю подкожно и рибавирин 10,6 мг/кг массы в сутки ежедневно. Продолжительность лечения не зависела от генотипа HCV, поскольку у всех больных определялась HBV ДНК, и составила 48 недель. Основным критерием оценки результатов лечения явилась динамика маркеров активной репликации вирусов (HCV РНК, HBV ДНК и HBeAg), а также динамический контроль за HBsAg. Клинико-лабораторный контроль проводился до начала ПВТ, в процессе динамического наблюдения во время лечения, по окончании терапии и в течение 2–3 лет после окончания терапии.

В соответствии с требованиями вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку арифметической (m), коэффициент корреляции (r). С целью выяснения взаимосвязи изменений разных показателей был использован критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Прежде всего, следует отметить, что у большинства больных I (у 17 из 24, 70,8%) и II (у 15 из 25, 60%) групп концентрация как HCV РНК, так и HBV ДНК не превышала 10^3 копий/мл, что подтверждало данные о взаимоподавляющем действии вирусов при смешанном гепатите В+С [1]. В I группе развитие УВО в отношении ХГС зарегистрировано у 18 (75%) больных,

а благоприятный исход ХГВ после ПВТ наблюдался у 14 больных (58,3%). Из 5 больных с наличием латентной хронической HBV-инфекции УВО был зарегистрирован у двоих. С другой стороны, среди больных, не получавших ПВТ, ни у кого не зарегистрировано исчезновение HCV РНК, и лишь у 1 пациента наблюдались исчезновение HBV ДНК и сероконверсия HBeAg/antiHBe на фоне сохранения HBsAg-емии.

Известно, что изменения показателей цитолиза, как правило, соответствуют динамике маркеров активной репликации HBV и HCV. В нашем исследовании у больных I группы зарегистрировано повышение средних значений АлАТ на 7–8-й неделе терапии с последующим снижением через 1–2 недели. В дальнейшем по окончании ПВТ у больных этой группы уровень АлАТ стал значительно ниже по сравнению с исходным ($2,56 \pm 0,019$ ммоль/л·ч и $1,19 \pm 0,014$ ммоль/л·ч, $p = 0,036$). С другой стороны, у пациентов II группы в те же сроки наблюдения отмечено незначительное снижение АлАТ ($2,75 \pm 0,019$ ммоль/л·ч и $2,47 \pm 0,016$ ммоль/л·ч, $p = 0,536$).

Результаты динамического контроля за содержанием медиаторов иммунного ответа показали существенное снижение ИЛ-1 β , ИЛ-6 по окончании терапии по сравнению с исходными значениями более чем у половины больных (66,7%, 58,3% соответственно), получавших ПВТ ($p = 0,024$, $p = 0,036$ соответственно, рис. 1). Во II группе незначительное снижение ИЛ-1 β , ИЛ-6 наблюдалось только у 12%, 16% больных соответственно и средние значения цитокинов практически не изменялись ($p = 0,386$, $p = 0,418$ соответственно, рис. 1).

Следует отметить особую динамику ФНО- α на фоне ПВТ. Как видно на рисунке 1, у больных I группы на 4–5-й неделе терапии наблюдалось повышение средних значений ФНО- α с последующим снижением на 6–8-й неделе. В дальнейшем динамика этого цитокина характеризовалась существенным снижением в процессе ПВТ (до ПВТ — $161,3 \pm 13,5$ Пг/мл, по окончании — $80,7 \pm 8,5$ Пг/мл, $p = 0,042$). Кроме того, между показателями АлАТ и ФНО- α выявлена прямая корреляция слабой интенсивности ($r = 0,17$). С другой стороны, у больных II группы значения ФНО- α изменялись незначительно в те же сроки обследования ($p = 0,482$, см. рис. 1).

Иная тенденция была отмечена при оценке уровня ИЛ-2, ИНФ- α и ИНФ- γ . Как показано на рисунке 2, у больных, получавших ПВТ, наблюдалось значительное их повышение по сравнению с соответствующими значениями до начала терапии ($p = 0,023$, $p = 0,035$, $p = 0,038$ соответственно). У больных II группы содержание ИЛ-2, ИНФ- α и ИНФ- γ оставалось практически без изменений ($p = 0,463$, $p = 0,512$, $p = 0,375$ соответственно,

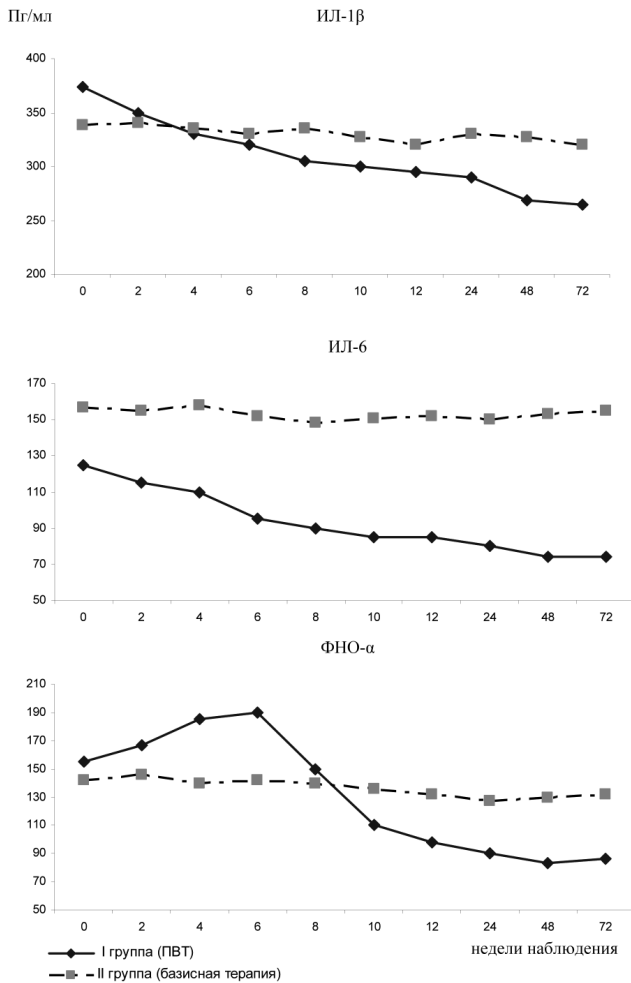


Рис. 1. Динамика показателей ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-у больных I и II групп

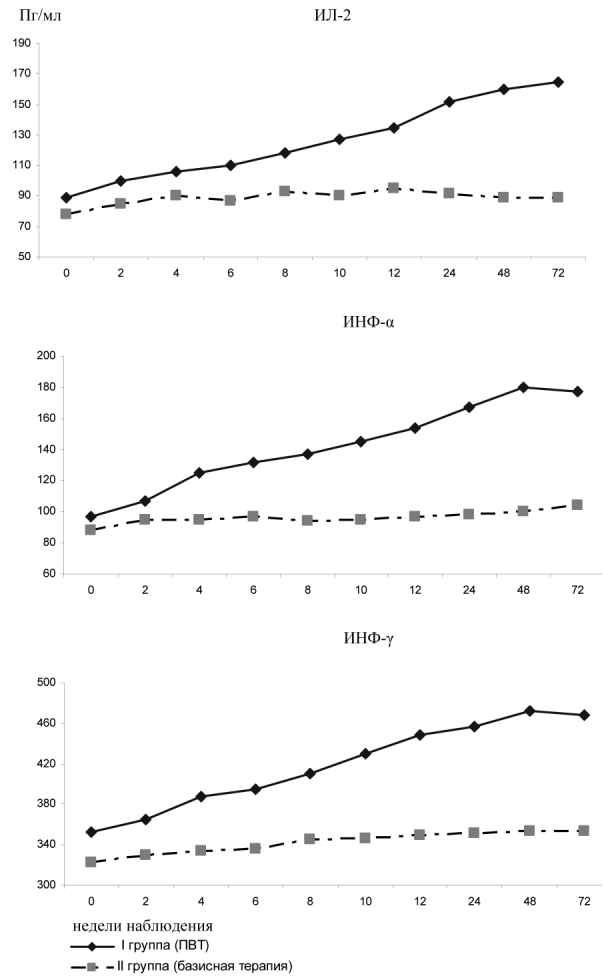


Рис. 2. Динамика показателей ИЛ-2, ИНФ-α, ИНФ-γ у больных I и II групп

рис. 2). Уровень ИЛ-4 у больных сравниваемых групп изменялся незначительно в процессе терапии, и средние значения его были близкими ($130,4 \pm 10,3$ Пг/мл и $158,5 \pm 14,6$ Пг/мл, $p = 0,276$, $139,2 \pm 11,4$ Пг/мл и $147,4 \pm 13,7$ Пг/мл $p = 0,562$).

Закономерности отмеченных различий были подтверждены при дальнейшем анализе показателей активности репликации вирусов и иммунного ответа у больных с разными результатами ПБТ.

Оценивая динамику HCV РНК, можно отметить более быстрое исчезновение РНК вируса у больных с последующим УВО. Так, в этой группе уже через 2 недели от начала ПБТ у 7 из 18 больных (38,9%) наблюдалось исчезновение HCV РНК. На 4-й неделе лечения еще у 7 пациентов были зарегистрированы отрицательные результаты ПЦР. Следует отметить, что у 5 из этих 14 больных был 1b генотип HCV. Тем не менее, ни у кого из них не наблюдался рецидив. У оставшихся 4 больных в эти сроки лечения отмечалось снижение количества вируса более чем на 2 log с последующим исчезновением на 12-й неделе терапии.

С другой стороны, в течение первого месяца у всех больных с отсутствием УВО HCV РНК сохранялась в крови. Более того, снижение концентрации вируса (менее 2 log) на 4-й неделе терапии наблюдалось лишь у 2 из 6 больных. На 12-й неделе ПБТ у большей части больных этой группы (у 5 из 6) HCV РНК продолжала определяться. Транзиторная авиремия на 6-м месяце лечения зарегистрирована у 2 больных. Соответственно, после окончания терапии РНК вируса вновь была обнаружена в крови. Следует отметить, что у всех этих больных был определен генотип вируса 1b.

Также более быстрая динамика исчезновения маркеров активной репликации HBV наблюдалась у больных с развитием УВО после ПБТ. У трети пациентов этой группы (у 5 из 14) зарегистрировано исчезновение HBV ДНК уже на 2-й неделе терапии. Через месяц лечения таких больных было 11 (78,6%). У оставшихся 3 пациентов ДНК вируса перестала определяться на 10–12-й неделе ПБТ. Исчезновение HBeAg наблюдалось через 1–2 недели после регистрации отрицательных результатов ПЦР. Необ-

ходимо отметить, что у всех 12 HBeAg-положительных больных наблюдалась сероконверсия HBeAg/anti-HBe. По окончании терапии у всех больных HBsAg не определялся. Однако появление antiHBs было зарегистрировано лишь у 3 из 14 пациентов.

У больных с отсутствием эффекта от ПБТ исчезновение маркеров активной репликации HBV наблюдалось значительно позже. Так, у 6 из 10 больных отрицательные результаты индикации HBV ДНК и HBeAg наблюдались на 6-м месяце терапии с последующим развитием сероконверсии HBeAg/antiHBe. Тем не менее, HBsAg-емия сохранялась у всех этих пациентов в течение всего срока наблюдения. Еще у 2 больных транзиторная авиремия наблюдалась к моменту окончания ПБТ. Однако у них не появились antiHBe, а после окончания ПБТ были обнаружены вновь маркеры активной репликации HBV в крови.

Следует отметить, что в имеющейся литературе мы не нашли данных о связи раннего исчезновения HBV ДНК и появления сероконверсии HBeAg/antiHBe с эффективностью ПБТ хронического гепатита В. В связи с этим результаты наших исследований, полагаем, заслуживают внимания.

Как видно на рисунке 3, перед началом ПБТ существенных различий в уровне гипераланинаминотрансфераземии у больных сравниваемых групп не наблюдалось ($p=0,218$). Дальнейший анализ показал волнообразную динамику АлАТ у больных с УВО: на 7–8-й неделе ПБТ отмечалось кратковременное повышение уровня АлАТ с последующим снижением через 1–2 недели и нормализацией в течение 3-го месяца терапии. Это характеризовало, как и при интерферонотерапии хронического моногепатита В, так называемый «цитолитический кризис», развитие которого рассматривается как один из благоприятных прогностических признаков эффективности лечения. У больных с отсутствием УВО наблюдалось постепенное снижение гипераланинаминотрансфераземии. В дальнейшем у пациентов с вирусологическим ответом уровень АлАТ оставался стойко нормальным на протяжении всего срока наблюдения, в то время как при отсутствии эффекта от ПБТ уровень АлАТ колебался в процессе лечения от верхней границы нормы до превышающих норму в 4 раза (см. рис. 3).

При обследовании перед началом лечения содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ было близким у больных с УВО и с развитием рецидива (373,5+26,4 Пг/мл, 102,8+9,5 Пг/мл, 119,6+9,8 Пг/мл, 131,8+11,4 Пг/мл, 124,8+12,7 Пг/мл, 106,5+9,2 Пг/мл, 370,3+29,7 Пг/мл и 360,7+28,2 Пг/мл, 83,7+10,5 Пг/мл, 126,4+11,7 Пг/мл, 116,8+10,2 Пг/мл, 117,3+11,8 Пг/мл, 93,7+9,5 Пг/мл, 339,2+25,6 Пг/мл соответственно, $p=0,618$, $p=0,462$, $p=0,513$, $p=0,426$, $p=0,602$, $p=0,582$, $p=0,415$). Наиболее выраженные изменения наблюдались в содержании ИНФ- α ,

ИНФ- γ , ФНО- α : у пациентов с развитием УВО зарегистрировано достоверное повышение ИНФ- α , ИНФ- γ уже на 4-й неделе ПБТ, тогда как при отсутствии эффекта от ПБТ наблюдалась лишь тенденция к увеличению уровня этих цитокинов (рис. 4).

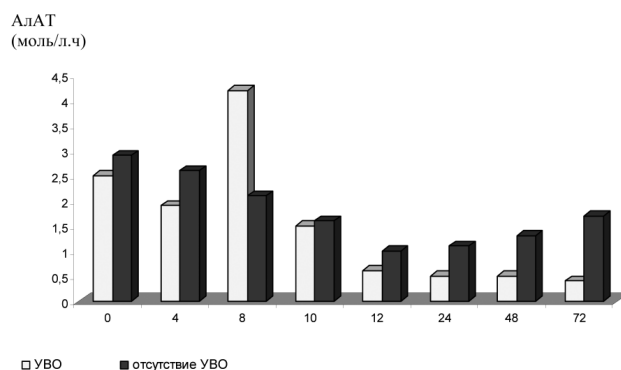


Рис. 3. Динамика уровня АлАТ у больных с разными результатами противовирусной терапии

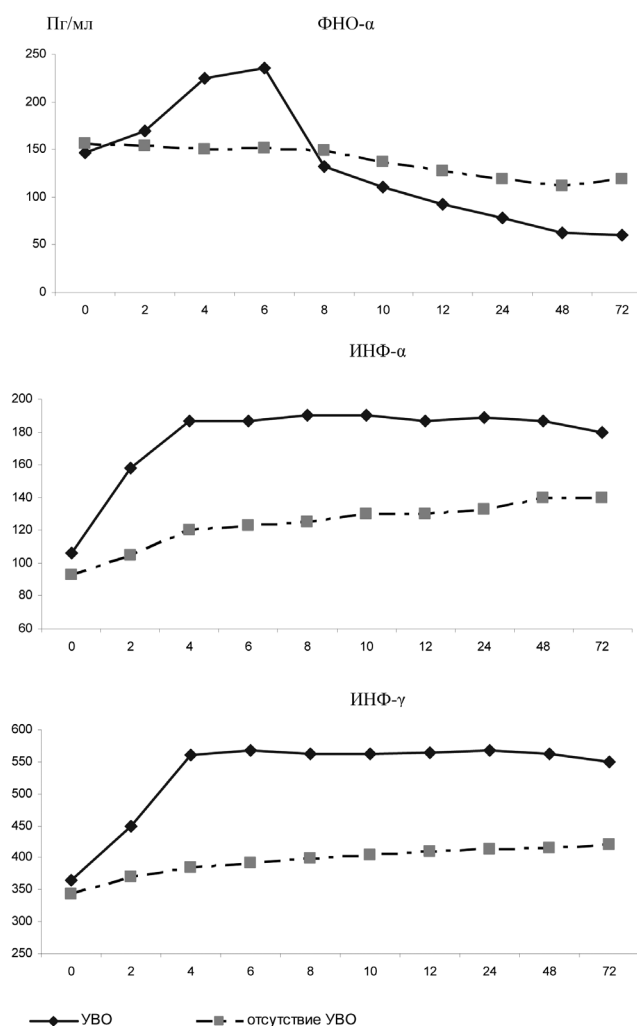


Рис. 4. Динамика показателей ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ у больных с разными результатами противовирусной терапии

Динамика содержания ФНО- α у пациентов с вирусологическим ответом характеризовалась достоверным повышением уровня данного цитокина (в 1,5 раза и более) на 4–5-й неделе ПБТ с последующим снижением до исходного уровня или даже ниже на 6–8-й неделе терапии, тогда как у больных с последующим рецидивом наблюдалось лишь постепенное незначительное снижение ФНО- α (см. рис. 4). Более того, в группе больных с вирусологическим ответом между уровнем АЛАТ и ФНО- α установлена прямая корреляция умеренной интенсивности ($r=0,36$).

Изменения в содержании ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 у пациентов с разными результатами ПБТ мало отличались между собой и были менее информативными.

Известно, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α являются не только активаторами Th1-эффекторного звена иммунитета, но и показателями выраженности морфологических изменений в печени [5, 12]. Так, у больных при проведении ПБТ отмечалось более существенное снижение уровня этих цитокинов сравнительно с пациентами, получавшими только базисную терапию, что является результатом антифибротического действия α -интерферона и рибавирина, что связано с подавлением профибротической активности печеночных звездчатых клеток, снижением синтеза трансформирующего фактора роста, а также уменьшением продукции тканевых ингибиторов металлопротеиназ клетками фагоцитарно-макрофагальной системы [13, 14].

Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИНФ- α и ИНФ- γ по окончании ПБТ по сравнению с исходными значениями до лечения можно объяснить иммунорегулирующим действием ПЭГ-ИНФ-а, вызывающего усиление экспрессии молекул HLA I класса, активацию Th1-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов [5]. Кроме того, рибавирин, применяемый в комбинированной терапии при высокой репликативной активности HCV, наряду с противовирусным действием, обладает выраженной иммунологической активностью посредством усиления продукции ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-12, подавления выработки ИЛ-1 β , противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и переключения дифференцировки Т-клеток в направлении Th1-лимфоцитов [5, 15]. Достоверное увеличение ИНФ- α и ИНФ- γ у больных с УВО уже через 4 недели от начала ПБТ характеризовало более высокий эффекторный потенциал Th1-лимфоцитов, чем у больных с последующим рецидивом.

Кратковременное значительное повышение уровня ФНО- α на ранних сроках лечения (4–5-я неделя), вероятно, может быть расценено как предвестник «цитолитического кризиса», являю-

щегося одним из предикторов эффективности интерферонотерапии хронического гепатита В.

Таким образом, в процессе ПБТ у больных хроническим сочетанным гепатитом В+С с высокой репликативной активностью HBV и HCV наблюдается снижение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , что подтверждало антифибротическое действие ПЭГ-ИНФ-а и рибавирина и характеризовало уменьшение некровоспалительных процессов в печени. Применение противовирусной терапии способствовало усилению продукции ИЛ-2, ИНФ- α и ИНФ- γ , характеризующих активизацию Th1 эффекторного звена иммунитета. Достоверное повышение уровня ИНФ- α и ИНФ- γ к окончанию первого месяца ПБТ может служить дополнительным ранним критерием прогнозирования стабильной ремиссии у HCV РНК-позитивных и HBV ДНК-позитивных больных. При наличии ХГВ с высокой репликативной активностью в структуре сочетанной инфекции дополнительным прогностическим критерием эффективности следует считать повышение содержания ФНО- α в 1,5 раза и более на 4–5-й неделе с последующим снижением до исходного уровня или ниже на 6–8-й неделе лечения.

Литература

1. Сюткин, В.Е. Сочетанная инфекция гепатотропными вирусами / В.Е. Сюткин // РМЖ. — 2004. — № 2. — С. 52–57.
2. Liu, C.J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses / C.J. Liu [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — № 136(2). — Р. 496–504.
3. Бакулин, И.Г. Актуальные вопросы противовирусной терапии хронических гепатитов В и С / И.Г. Бакулин // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. — 2010. — № 5. — С. 3–9.
4. Блюм, Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Росс. журн. гастроэнтер., гепатол., колопрокт. — 2005. — № 1. — С. 20–25.
5. Семененко, Т.А. Иммунологические показатели эффективности лечения хронического гепатита С / Т.А. Семененко // Информ.бюллетень Вирусные гепатиты. — 2005. — № 1(20). — С. 3–9.
6. Жданов, К.В. Перспективы комбинированной терапии хронического гепатита В / К.В. Жданов // Клинич. гастроэнтер. и гепатол. — 2009. — № 2(5). — С. 330–334.
7. Никитин, И.Г. Рекомендации по диагностике и подходам к лечению хронического гепатита В / И.Г. Никитин // Гастроэнтерология, гепатология. — 2008. — № 2(156). — С. 5–12.
8. Harry, L.A. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial / L.A. Harry [et al.] // Lancet Jan. — 2005. — № 365. — Р. 123–129.
9. Жданов, К.В. Клиника, диагностика и лечение латентных форм вирусных гепатитов В и С / К.В. Жданов [и др.] // TERRA MEDICA nova 2004. — http://www.terramedica.spb.ru/3_2004/zhdanov.htm.
10. Кельцев, В.А. Особенности цитокиновой регуляции при хронических вирусных гепатитах у детей / В.А. Кель-

цев, О.В. Чурбакова // Известия Самарского научного центра РАН. — 2010. — Т. 12. — № 1(7). — С. 1683–1686.

11. Соболевская, О.Л. Клиническое значение Т-клеточной реакции лимфоцитов на антигены вирусов гепатита В и С и уровня цитокинов при противовирусной терапии больных гепатитом С и микст-инфекцией (В+С) / О.Л. Соболевская, О.В. Корочкина // Клиническая медицина. — 2007. — № 7. — С. 63–66.

12. Собчак, Д.М. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С при различной гистологической активности / Д.М. Собчак, Э.А. Монакова // Клиническая медицина. — 2004. — № 4. — С. 49–52.

13. Учайкин, В.Ф. Влияние терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b на динамику фиброзирования печени при хронических вирусных гепатитах у детей / В.Ф. Учайкин [и др.] // Детские инфекции. — 2008. — № 2. — С. 49–54.

14. Курышева, М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее / М.А. Курышева // РМЖ. — 2010. — № 23. — С. 3–6.

15. Shiina, M. Ribavirin upregulates interleukin-12 receptor and induces T cell differentiation towards type 1 in chronic hepatitis C. / M. Shiina [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — № 19(5). — P. 558–564.

Автор:

Соболевская Оксана Львовна — доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», к.м.н., тел. +7-910-396-91-37, e-mail — vad5584@yandex.ru.

ЛЕЙКОПЕНИЯ И НЕЙТРОПЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, А.В. Шекуров

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Leukopenia and neutropenia in chronic hepatitis C patients with various underlying combination antiviral therapy

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, A.V. Shekurov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

Резюме. Целью настоящего исследования послужило изучение динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) на фоне комбинированной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. До лечения, а также на разных сроках комбинированной противовирусной терапии исследовались абсолютные показатели лейкоцитов и нейтрофилов крови у больных ХГС. Кроме того, изучалась зависимость между динамикой содержания лейкоцитов и нейтрофилов крови и исходными клинико-лабораторными показателями (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), генотип вируса, уровень виремии, исходный уровень лейкоцитов и нейтрофилов, активность АЛТ, индекс гистологической активности, степень фиброза), а также вариантом комбинированной терапии.

Установлено, что снижение лейкоцитов и нейтрофилов наблюдалось уже со 2-й недели лечения независимо от варианта комбинированной терапии. Применение ПИФН- α -2а вызывало достоверно более выраженную лейкопению и нейтропению по сравнению с лечением простым ИФН- α -2а. Кроме того, развитие нейтропении ассоциировалось с достижением устойчивого вирусологического ответа при обеих схемах противовирусной терапии. Также установлены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие выраженной лейко- и нейтропении на фоне лечения: возраст старше 45 лет, высокая исходная репликативная активность вируса ($>800\,000$ МЕ/мл).

Ключевые слова: хронический гепатит С, комбинированная терапия, интерферон- α , рибавирин, побочные эффекты, лейкопения, нейтропения.

Введение. HCV-инфекция представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено широким стабильно высоким уровнем заболеваемости и повсеместным распространением, а также существенными экономическими затратами на диагностический и лечебный процессы [1]. Начало XXI в. ознаменовано существенным повышением эффективности

Abstract. The aim of this research is the study of the dynamics of the content of leukocytes and neutrophils in the blood of patients with chronic hepatitis C combination therapy against standard or pegylated interferon combined with ribavirin. Before treatment, as well as at different stages of combination antiviral therapy were studied absolute numbers of leukocytes and blood neutrophils in patients with CHC. In addition, studied the relationship between the dynamics of the content of white blood cells and blood neutrophils and the initial clinical and laboratory parameters (gender, age, body mass index (BMI), the genotype of the virus, the level of viremia, initial level of leukocytes and neutrophils, ALT, histological activity index, the degree of fibrosis) and option of combination therapy.

Showing that the reduction of leukocytes and neutrophils have been observed from the second week of treatment, regardless of the option of combination therapy. Application PIFN- α -2a caused significantly more pronounced leukopenia and neutropenia compared with a simple treatment of IFN- α -2a. Furthermore, the development of neutropenia associated with the achievement of sustained virological response in both antiviral schemes therapy. Also we consider prognostic criteria, indicating the possible development of severe leuco- and neutropenia during treatment: age older than 45 years, the high initial activity of replicative virus ($>800\,000$ IU / ml).

Key words: chronic hepatitis C, combination therapy, interferon- α , ribavirin, side effects, leukopenia, neutropenia.

противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС). Создание пегилированного интерферона (ПИФН) и применение его в комбинации с рибавирином позволило достигать элиминации вируса более чем у половины больных [2].

На сегодняшний день основным этиотропным методом лечения больных хроническим гепатитом С является комбинированная терапия стан-

дартным или пегилированным интерфероном- α в сочетании с рибавирином [2, 4, 8]. Несмотря на значительные успехи противовирусной терапии, у больных ХГС в процессе лечения могут возникать нежелательные явления, которые вынуждают либо уменьшить дозировку препаратов, либо вовсе прекратить лечение [3, 7]. Наиболее частые поводы для снижения дозы — депрессия, цитопения, нарушение тиреоидной функции [5, 10]. Среди таких побочных эффектов особое место занимают лейкопения и нейтропения, патогенез которых обусловлен миелосупрессивным действием ИФН- α [9, 11].

Развитие гематологических **нежелательных явлений** в ходе противовирусной терапии (ПВТ) может ухудшать качество жизни больных и даже вызывать развитие вторичных инфекционных осложнений, требующих временного или постоянного снижения доз противовирусных препаратов или их отмены, что сопровождается уменьшением частоты формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО). В этой связи отношение специалистов к данной проблеме неоднозначное. Одни указывают на необходимость модификации схемы лечения при возникновении нейтропии, другие же не рекомендуют изменять протокол ПВТ, поскольку не отмечают клинического значения указанных изменений крови [6, 8].

Ранее в зависимости от выраженности нейтропии рекомендовалось снижение дозы на 50% или временная отмена ИФН- α . Так, при снижении абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) до уровня менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ следовало уменьшить дозу препарата. У пациентов с АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ препарат рекомендовалось отменить до тех пор, пока АЧН не повысится до уровня более $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Снижение АЧН менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ отмечается примерно у 3–4% пациентов. Нейтропения, как правило, обратима после уменьшения дозы или отмены ИФН- α .

Позднее в клиническую практику были внедрены гранулоцитарные факторы роста (ГКСФ), применение которых в ряде случаев позволяет избежать снижения дозы и временной отмены ИФН- α . Однако использование данного класса препаратов имеет ряд ограничений, связанных со стимуляцией лимфопролиферативных процессов.

Таким образом, высокая частота встречаемости лейко- и нейтропений на фоне проведения комбинированной противовирусной терапии больных ХГС, а также неоднозначная клиническая трактовка этих нежелательных гематологических явлений и предопределили необходимость дальнейшего изучения указанной проблемы.

Цель исследования — изучение динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных ХГС на фоне комбинированной терапии стандартным или пегилированным интерфероном

в сочетании с рибавирином, а также оценка влияния лейко- и нейтропении на частоту возникновения устойчивого вирусологического ответа на лечение.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 342 больных ХГС (анти-НСV «+», РНК НCV «+») в возрасте от 18 до 57 лет, в среднем $33 \pm 0,95$ года. Большинство обследованных являлись лицами мужского пола — 230 человек (67,3%), женщины составили 112 человек (32,7%).

Все пациенты в зависимости от типа комбинированной терапии были распределены на 2 группы: 1 группа получала стандартный ИФН- α -2а и рибавирин — 126 человек (36,8%), состоящая из 32 человек с 1b генотипом и 94 человека с 2/3 генотипами соответственно; 2 группа — ПИФН- α -2а и рибавирин — 216 человек (63,2%), включая 119 больных с 1b генотипом и 97 человек с генотипами 2/3. Продолжительность терапии составила 24–48 недель в зависимости от генотипа НCV. Эффективность лечения оценивалась по устойчивому вирусологическому ответу на 24-й неделе наблюдения. Изучение уровня лейкоцитов и нейтрофилов в крови проводилось до лечения и на этапах контроля противовирусной терапии (2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недели). Перед началом проведения комбинированной противовирусной терапии у ряда больных уже отмечались лабораторные признаки незначительной лейко- и нейтропии: 124 (36,4%) и 101 (29,5%) человек соответственно. Следует отметить, что у этой категории пациентов отсутствовали признаки цирроза печени и болезней крови.

Исходные данные накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере. Проводились расчет средних числовых характеристик и стандартной ошибки среднего; оценка значимости различий средних значений показателей в независимых выборках с помощью t-критерия Стьюдента (для количественных признаков с нормальным распределением) и по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса (для качественных признаков); параметрический корреляционный анализ Пирсона (коэффициент корреляции — r) и непараметрический корреляционный анализ Спирмена (коэффициент корреляции — ρ) для оценки направления, силы и значимости корреляционной связи между различными признаками.

Результаты и обсуждение. При оценке динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови у больных ХГС на фоне ПВТ без учета варианта лечения установлено, что доля лиц с нормальным уровнем лейкоцитов и нейтрофилов перед началом лечения составляла 217 (63,6%) и 241 (70,5%) человек соответственно. По мере проведения терапии закономерно нарастало количество пациентов со сниженным уровнем лейкоцитов и нейтро-

филов в крови. На рисунке 1 отражена динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови в ходе мониторинга противовирусного лечения больных ХГС.

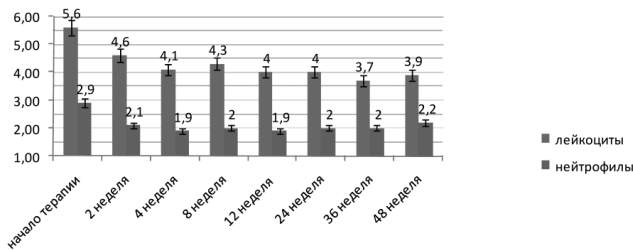


Рис. 1. Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов на этапах противовирусной терапии больных ХГС, ($\times 10^9/\text{л}$)

Отмечено, что абсолютные показатели содержания в крови лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо снижались на 2-й и 4-й неделе терапии. На последующих этапах мониторинга лечения исследуемые показатели достоверно не изменялись вплоть до его окончания, составляя при этом на 48-й неделе для лейкоцитов — $3,9 \times 10^9/\text{л}$, а для нейтрофилов — $2,2 \times 10^9/\text{л}$. Сравнивая различные варианты комбинированной противовирусной терапии, мы установили, что применение ПИФН- α -2а вызывало достоверно более выраженное снижение исследуемых показателей по сравнению со стандартным ИФН- α -2а. Так, при использовании ПИФН- α -2а в сочетании с рибавирином минимальные значения лейкоцитов составили — $3,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — $1,3 \times 10^9/\text{л}$, тогда как при назначении стандартного ИФН- α -2а с рибавирином они составили для лейкоцитов — $4,1 \times 10^9/\text{л}$, а для нейтрофилов — $1,9 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$) (рис. 2, 3).

В результате комбинированной противовирусной терапии больных ХГС устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 213 пациентов, что составило 62,3% (табл. 1).

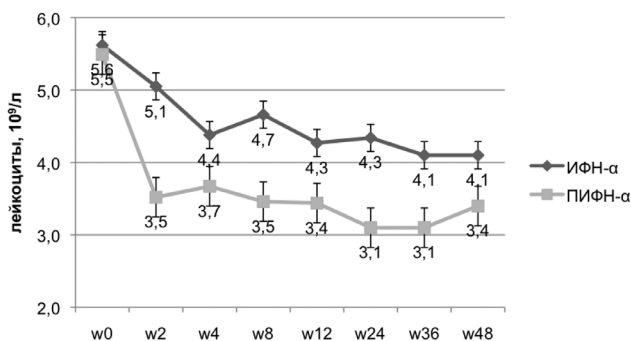


Рис. 2. Динамика абсолютных значений лейкоцитов при различных вариантах противовирусной терапии ХГС ($\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$ для 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недель)

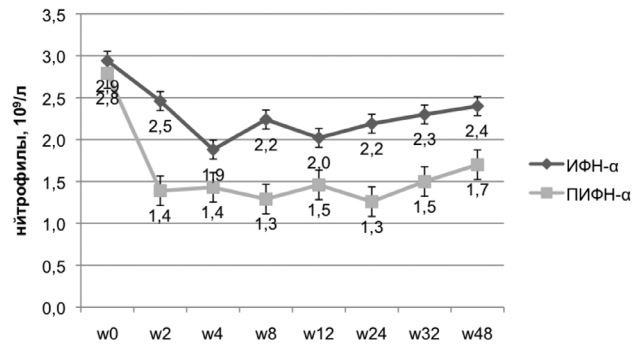


Рис. 3. Динамика абсолютных значений нейтрофилов при различных вариантах противовирусной терапии ХГС ($\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$ для 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недель)

Таблица 1

Частота УВО в зависимости от генотипа ВГС и схемы ПВТ

Терапия (количество больных)	ИФН- α -2а + рибавирин, n = 126		ПИФН- α -2а + рибавирин, n = 216	
	1b (n = 32)	2/3a (n = 94)	1b (n = 119)	2/3a (n = 97)
Генотип (количество больных)				
УВО n (%)	5 (15,6%)	61 (64,9%)	54 (49,6%)	88 (90,7%)

При анализе изучаемых побочных эффектов в группах больных, достигших и не достигших УВО на лечение, отмечена прямая корреляционная зависимость между развитием лейко- и нейтропении и стабильной вирусологической ремиссией при использовании как пегилированного, так и стандартного ИФН- α -2а в сочетании с рибавирином (табл. 2).

Таблица 2

Среднее абсолютное содержание лейкоцитов и нейтрофилов в зависимости от УВО при различных схемах ПВТ ХГС ($\times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$)

Показатель	ИФН- α -2а + рибавирин		ПИФН- α -2а + рибавирин	
	УВО «+»	УВО «-»	УВО «+»	УВО «-»
Лейкоциты	$3,1 \pm 0,11$	$4,3 \pm 0,13$	$3,3 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,18$
Нейтрофилы	$1,6 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,10$	$1,4 \pm 0,18$	$2,0 \pm 0,13$

В дальнейшем оценивалось влияние некоторых клиничко-лабораторных параметров больных ХГС до начала лечения на частоту и выраженность развития лейкопении и нейтропении на фоне противовирусной терапии. По возрасту все пациенты были искусственно рандомизированы в две группы. Первую группу составили больные в возрасте до 45 лет, вторую группу — 45 лет и старше. Полу-

ченные в ходе анализа данные свидетельствовали о наличии статистически достоверных различий в абсолютных значениях лейкоцитов и нейтрофилов между сравниваемыми возрастными группами. Так, побочные эффекты в виде лейко- и нейтропении были более выражены в старшей возрастной группе (табл. 3, 4).

В зависимости от содержания лейкоцитов и нейтрофилов крови до лечения пациенты были разделены на две группы. В первую группу входили больные с нормальными исходными значениями лейкоцитов и нейтрофилов, а во вторую — с исходной лейко- и нейтропенией (лейкоциты $< 4,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $< 2,1 \times 10^9/\text{л}$). Последующий сравнительный анализ показал, что для пациентов, в схему противовирусного лечения которых входил стан-

дартный ИФН- α -2а, сохранялось исходное соотношение между уровнем лейкоцитов и нейтрофилов на протяжении всей терапии. В то же время при использовании пегилированного ИФН- α -2а уже на 8-й и последующих неделях терапии наблюдалось выравнивание числа лейкоцитов и нейтрофилов в сравниваемых группах больных (табл. 5, 6).

Также в работе были изучены изменения количественного содержания лейкоцитов и нейтрофилов крови в зависимости от исходной концентрации РНК вируса гепатита С в крови. Динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови на фоне комбинированной терапии пациентов с высокой ($> 800\,000$ МЕ/мл) и низкой ($< 800\,000$ МЕ/мл) вирусемией перед началом лечения представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 3

Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов крови на этапах противовирусной терапии стандартным ИФН- α -2а и рибавирином больных ХГС, среди различных возрастных групп ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}, \times 10^9/\text{л}$)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	< 45 лет n=54	5,6 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 0,2*	4,2 $\pm$ 0,1*	4,3 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3*
	≥ 45 лет n=12	5,3 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,5*	3,3 $\pm$ 0,3*	4,0 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,6	4,0 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,6*
Нейтрофилы	< 45 лет n=43	3,0 $\pm$ 0,1	2,2 $\pm$ 0,1**	2,0 $\pm$ 0,1**	2,1 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,1**	2,1 $\pm$ 0,1**	2,0 $\pm$ 0,2**	2,3 $\pm$ 0,2**
	≥ 45 лет n=10	2,7 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3**	1,2 $\pm$ 0,2**	1,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3**	1,5 $\pm$ 0,4**	1,7 $\pm$ 0,1**	1,5 $\pm$ 0,2**

* — $p < 0,05$ — для лейкоцитов, ** — $p < 0,05$ — для нейтрофилов.

Таблица 4

Абсолютные значения лейкоцитов и нейтрофилов крови на этапах противовирусной терапии ПИФН- α -2а и рибавирином больных ХГС, среди различных возрастных групп ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}, \times 10^9/\text{л}$)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	< 45 лет n=83	5,7 $\pm$ 0,2	4,5 $\pm$ 0,2'	3,8 $\pm$ 0,1'	3,9 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,2	3,4 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,3'
	≥ 45 лет n=16	5,2 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,5'	3,1 $\pm$ 0,3'	3,9 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,6'
Нейтрофилы	< 45 лет n=68	3,1 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1''	1,7 $\pm$ 0,1''	1,9 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1''	2,0 $\pm$ 0,1''	2,1 $\pm$ 0,2''	2,2 $\pm$ 0,2''
	≥ 45 лет n=14	2,5 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3''	1,1 $\pm$ 0,2''	1,6 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,3''	1,4 $\pm$ 0,4''	1,5 $\pm$ 0,1''	1,3 $\pm$ 0,2''

* — $p < 0,05$ — для лейкоцитов, ** — $p < 0,05$ — для нейтрофилов.

Таблица 5

Динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови при противовирусной терапии стандартным ИФН-α-2а и рибавирином больных ХГС, в зависимости от исходного содержания лейкоцитов ($\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	N	6,6±0,3*	5,2±0,3*	4,6±0,2*	4,9±0,3*	4,4±0,2	4,7±0,3*	4,5±0,3*	4,3±0,3*
	< N	4,1±0,1*	4,7±0,3*	4,1±0,3*	4,3±0,3*	4,1±0,2	3,9±0,3*	3,3±0,2*	3,9±0,3*
Нейтрофилы	N	3,4±0,3*	2,7±0,3*	2,8±0,2*	2,4±0,3*	2,2±0,2*	2,5±0,3*	2,6±0,3*	2,5±0,3*
	< N	1,8±0,1*	1,9±0,3*	1,5±0,3*	2,0±0,3*	1,8±0,2*	2,0±0,3*	1,5±0,2*	1,8±0,3*

* – $p < 0,05$ среди пациентов, получавших стандартный ИФН-α-2а.

Таблица 6

Динамика абсолютных значений лейкоцитов и нейтрофилов крови при противовирусной терапии ПИФН-α-2а и рибавирином больных ХГС в зависимости от исходного содержания лейкоцитов ($\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	N	6,2±0,3**	3,7±0,3**	3,8±0,3**	3,3±0,3	3,4±0,2	3,2±0,2	2,5±0,3	3,3±0,2
	< N	4,0±0,2**	3,2±0,4**	3,1±0,4**	3,4±0,4	3,5±0,3	2,8±0,4	2,4±0,3	3,2±0,2
Нейтрофилы	N	3,3±0,1**	1,5±0,2	1,8±0,2**	1,2±0,3	1,6±0,2	1,4±0,2	1,1±0,2	1,8±0,3
	< N	1,8±0,2**	1,3±0,1	1,1±0,2**	1,3±0,2	1,4±0,3	1,3±0,3	1,1±0,3	1,9±0,2

** – $p < 0,05$ среди пациентов, получавших ПИФН-α-2а.

Таблица 7

Изменения абсолютного содержания лейкоцитов и нейтрофилов на этапах противовирусной терапии стандартным ИФН-α-2а у больных ХГС с высокой и низкой вирусемией в начале терапии ($\bar{x} \pm m_x, \times 10^9/\text{л}$)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	>800 000 ME/мл	5,5±0,3*	4,6±0,2*	4,3±0,2	4,4±0,2*	4,3±0,2	4,2±0,2	3,6±0,2*	4,0±0,3*
	<800 000 ME/мл	6,1±0,4*	5,9±0,4*	4,5±0,3	5,1±0,4*	4,1±0,4	4,6±0,4	5,9±0,6*	4,6±0,5*
Нейтрофилы	>800 000 ME/мл	2,9±0,2	2,2±0,1*	1,9±0,1*	2,1±0,1*	2,1±0,1	2,2±0,2	1,8±0,2*	2,2±0,3*
	<800 000 ME/мл	3,1±0,3	3,0±0,3*	2,3±0,3*	2,6±0,3*	1,9±0,3	2,3±0,3	3,9±0,5*	2,8±0,1*

* – $p < 0,05$ среди пациентов, получавших стандартный ИФН-α.

Таблица 8

Изменения абсолютного содержания лейкоцитов и нейтрофилов на этапах противовирусной терапии ПИФН-α-2а у больных ХГС с высокой и низкой вирусемией в начале терапии ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}} \times 10^9/\text{л}$)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
Лейкоциты	>800 000 МЕ/мл	5,0±0,3**	3,7±0,4	3,8±0,3	3,7±0,3	3,6±0,2	3,5±0,3	3,5±0,6	3,2±0,4
	<800 000 МЕ/мл	6,4±0,6**	3,6±0,3	3,9±0,3	3,5±0,3	3,5±0,3	3,4±0,3	3,5±0,1	3,2±0,9
Нейтрофилы	>800 000 МЕ/мл	2,4±0,1**	1,5±0,2	1,6±0,2	1,6±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2	1,7±0,3	1,6±0,1
	<800 000 МЕ/мл	3,7±0,5**	1,4±0,2	1,7±0,4	1,4±0,1	1,6±0,2	1,3±0,2	1,7±0,4	1,6±0,4

** — $p < 0,05$ среди пациентов, получавших ПИФН-α.

Полученные данные свидетельствовали о том, что исходные значения лейкоцитов и нейтрофилов у больных ХГС с высокой исходной репликативной активностью вируса гепатита С достоверно ниже, чем у больных с низкой активностью вирусной репликации. При этом в ходе лечения ПИФН-α-2а и рибавирином значения лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с высокой и низкой вирусемией выравнивались. В то же время при терапии стандартным ИФН-α-2а сохранялись исходные статистически значимые различия в содержании этих клеток. Данная ситуация, возможно, также предопределяла большую эффективность схемы с ПИФН-α-2а.

Следует отметить, что по другим изученным клиничко-лабораторным показателям (пол, индекс массы тела, уровень АЛТ, генотип ВГС, индекс гистологической активности и фиброза) достоверных взаимосвязей с развитием лейко- и нейтропении на фоне противовирусной терапии не установлено.

Заключение. Установлено, что значимое снижение лейкоцитов и нейтрофилов крови на фоне противовирусной терапии больных ХГС наблюдалось уже на 2-й и 4-й неделе лечения. Развившиеся лейко- и нейтропения при применении ПИФН-α-2а со 2-й недели, а при стандартном ИФН-α-2а с 4-й недели практически не изменялись на фоне всей последующей терапии. Применение ПИФН-α-2а по сравнению со стандартным ИФН-α-2а вызывало более выраженное снижение исследуемых показателей.

Нежелательный эффект противовирусной терапии в виде лейко- и нейтропении был более выражен у больных ХГС старше 45 лет. У больных с исходно нормальным уровнем лейкоцитов и нейтрофилов в ходе лечения ПИФН-α-2а и рибавирином наблюдалось более выраженное снижение

изученных показателей, в целом, соответствующее уровню у больных с исходной лейко- и нейтропенией.

Необходимо отметить, что снижение абсолютного числа лейкоцитов и нейтрофилов у изученных больных ХГС особого клинического значения не имело. В этой связи им не проводилась модификация стандартных доз введения препаратов. При этом следует особо отметить, что ни у одного пациента с развившейся лейко- и нейтропенией не зарегистрированы вторичные бактериальные осложнения.

В то же время частота УВО была взаимосвязана с выраженностью лейко- и нейтропении как на фоне комбинированной терапии ПИФН-α-2а, так и при применении стандартного ИФН-α-2а. У пациентов, достигших УВО, наблюдались более низкие уровни лейкоцитов и нейтрофилов на фоне лечения.

Таким образом, в результате изучения динамики содержания лейкоцитов и нейтрофилов в крови больных ХГС на фоне комбинированной противовирусной терапии установлено, что лейкопения и нейтропения являются ранними достаточно частыми нежелательными явлениями, не оказывающими значимого влияния на самочувствие пациентов и не требующими модификации стандартных схем терапии. При этом развитие этих гематологических реакций может рассматриваться в качестве одного из факторов раннего прогнозирования достижения УВО на лечение. В этой связи полученные результаты целесообразно использовать при планировании, а также мониторинге эффективности и безопасности этиотропной терапии больных ХГС.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2003. — 192 с.

2. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 347. — P. 975–982.
3. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M.P. Manns [et al.] // Lancet. — 2001. — V. 358. — P. 958–965.
4. Никитин, И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Никитин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 11–16.
5. Kowdley, K.V. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy / K.V. Kowdley // J. Clin. Gastroenterol. — 2005. — V. 39, Suppl. — P. S. 3–8.
6. Mark, A. Interferons play a central role in the natural defense and therapeutic management of hepatitis C: a review / A. Mark, R.N. Outzen // Internet J. Gastroenterol. — 2007. — V. 5 (2). — P. 24–48.
7. Ong, J.P. Managing the hemotologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // Cleveland Clin. J. Med. — 2004. — V. 71, Suppl. 3. — P. S17–S21.
8. Sulkowski, M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy / M.S. Sulkowski // Clin. Liver. Dis. — 2005. — V. 9. — P. 601–616.
9. Pellicano, R. Autoimmune manifestation during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view / R. Pellicano [et al.] // Minerva gastroenterol. dietol. — 2005. — V. 51. — P. 55–61.
10. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peg interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis [et al.] // Hepatology. — 2003. — V. 38. — P. 645–652.
11. Peck-Radosavljevic, M. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha / M. Peck-Radosavljevic [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — V. 123. — P. 141–151.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru.

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., тел. 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru.

Козлов Константин Вагимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел. 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru.

Шекуров Андрей Валерьевич — интерн клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: schik391105@mail.ru.

ТЕРАПИЯ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ: РАЦИОНАЛЬНАЯ ИЛИ ЭМПИРИЧЕСКАЯ?

С.М. Захаренко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Therapy of intestinal infections in Russia: rational or empirical?

S.M. Zakharenko

Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. В настоящее время отмечается отчетливое расхождение между теоретическими представлениями врачей о лечении острых кишечных инфекций с практическими действиями при лечении наиболее тяжелых пациентов, поступающих в стационары. Представления врачей и их реальные действия во многом расходятся с официальными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по терапии этой группы больных. Для России по-прежнему характерно доминирование этиотропной терапии над патогенетической. Сохраняется высокая частота проведения комбинированной этиотропной терапии, не все больные получают пероральные регидратирующие растворы, а инфузионная терапия проводится в большинстве случаев более 3 суток при введении нерациональных объемов растворов. Детальный анализ реальной практики лечения больных острыми кишечными инфекциями показал, что современная терапия далека от принципов рациональности и не всегда соответствует принципу эмпиричности.

Ключевые слова: кишечные инфекции, этиотропная терапия, пероральная регидратация, патогенетическая терапия.

Abstract. Currently, there is a clear divergence between theoretical expectations of doctors about the treatment of acute intestinal infections with practical action in treating the most severe patients admitted to hospitals. Representation of physicians and their real actions in many ways at odds with the official World Health Organization recommendations for therapy in this group of patients. For Russia, still characterized by the dominance of causal treatment of the pathogenesis. There is a high frequency of combined causal treatment, not all patients receive oral Hydration solutions, and infusion therapy is conducted in most cases more than 3 days with the introduction of unsustainable volumes of solutions. Detailed analysis of the actual practice of treating patients with acute intestinal infections showed that the current therapy is far from the principles of rationality and not always consistent with the principle of empiricity.

Key words: intestinal infection, etiological treatment, oral rehydration, pathogenetic therapy.

Актуальность острых кишечных диарейных инфекций (ОКИ) не снижается ни точки зрения их доли в структуре инфекционных больных, ни с точки зрения объема нерешенных проблем в области их диагностики и лечения. Так, например, доля больных ОКИ, находившихся на лечении в Центральной клинической многопрофильной больнице Управления делами Президента РФ, в 2009 г. составила 32% [1]. ОКИ занимают второе место в структуре госпитализированных в инфекционный стационар больных и в Санкт-Петербурге [2].

В отечественной научной литературе традиционно противопоставляются два подхода к терапии различных заболеваний: эмпирический и рациональный. Термин «рациональный» (от лат. rationalis — разумный) трактуется как постижимый с помощью разума; разумно обоснованный, целесообразный. Рациональным считается выбор (решение), если он дает лучшую из имеющихся альтернатив [3]. В противоположность рационально-

му, используется термин «эмпирический» (empirical) — основанный на опыте и наблюдениях. При этом подразумевается, что эмпирический подход не обязательно должен быть доказан/обоснован научно [4]. Основано ли лечение острых кишечных инфекций в нашей стране на рациональном подходе или же оно проводится эмпирически?

Научно обоснованные направления терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) находят отражение в основных документах, публикуемых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и другими общественными профессиональными врачебными сообществами разных стран. Именно эти документы объединяют максимальный объем доступной информации по проблеме, наиболее критически рассматривают каждое опубликованное положение.

Анализ рекомендаций по лечению ОКИ, опубликованных за период с 2001 по 2009 г. ВОЗ, Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ), Американским

обществом инфекционных болезней и Всемирной гастроэнтерологической организацией (ВГО), показал, что в 10 документах из 11 обсуждаются преимущества применения солей цинка у детей; в 8 — регидратационная терапия; в 6 — проблемы питания больных; в 5 — вопросы этиотропной терапии; в 4 — применение антидиарейных средств; в 3 — применение энтеросорбентов; в 2 — применение антипиретиков, инфузионной терапии и лечение осложнений; только в 1 документе — целесообразность применения пробиотиков. Ни в одном из доступных руководств, рекомендаций и т.п. не обсуждается тактика использования спазмолитиков, ферментных препаратов, поливитаминных комплексов, иммуностимулирующих препаратов [5–15].

К сожалению, на сегодняшний день достаточный объем достоверной информации для разработки рациональной терапии ОКИ накоплен лишь в двух направлениях — этиотропной и регидратационной терапии. По остальным видам лечения остаются нерешенные вопросы как в оценке роли конкретного метода лечебного воздействия в достижении целевого результата, так и с точки зрения выбора конкретных препаратов, обладающих доказанной эффективностью и преимуществом. Обсуждать тактику рациональной терапии ОКИ желательно при наличии достоверных сведений об этиологии конкретного эпизода диарейной инфекции. Знание этиологии крайне важно для определения тактики этиотропной терапии, несколько менее принципиально — при выборе регидратационной терапии.

Для изучения современных представлений врачей о диагностике и терапии ОКИ, а также реальной практики лечения ОКИ в стационарах в течение 7 лет на кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова был проведен ряд исследований: опросы врачей («Диагностика и лечение ОКИ», «Применение современных пребиотиков», «Применение современных пробиотиков») и проанализированы истории болезни в военных и гражданских инфекционных центрах в период 2003–2005 гг. и 2010 г.

Какова же структура ОКИ в нашей стране по мнению инфекционистов стационаров и поликлиник? Три микроорганизма двумя группами экспертов и врачами других специальностей названы наиболее частыми возбудителями ОКИ у взрослых: сальмонеллы отмечены 337 респондентами (78,93%), шигеллы — 320 (74,94%) и ротавирусы — 149 (34,89%). Наибольшее значение сальмонеллам как основным возбудителям ОКИ у взрослых предают инфекционисты стационаров (81,20% респондентов этой группы), несколько меньшее — инфекционисты поликлиник (78,21%) и еще мень-

шее — прочие специалисты (72,29%). Однако различия не носят достоверный характер. Значение шигелл как возбудителей ОКИ у взрослых максимально оценили инфекционисты стационаров — 80,83%, в то время как инфекционисты поликлиник лишь в 76,92% карт отметили этот микроорганизм. Роль ротавирусов как возбудителей ОКИ у взрослых оценивалась с сопоставимой частотой всеми специалистами, достоверных различий между группами не выявлено. На четвертое место по значимости инфекционисты стационаров и прочие специалисты поставили энтеровирусы (17,29% и 25,30% соответственно), а на пятое — атипичных эшерихий (15,41% и 21,69% соответственно). В то же время инфекционисты поликлиник считают, что четвертым по значимости является золотистый стафилококк (25,64%), а пятыми атипичные эшерихии (20,51%). Доля других микроорганизмов (гемофильная палочка, протей, иерсинии, арбовирусы) была существенно меньше.

Таким образом, инфекционисты стационаров и поликлиник вне зависимости от давности окончания вуза считают, что основными возбудителями ОКИ у взрослых являются бактериальные агенты (78,3% случаев), и придают наибольшее значение шигеллам и сальмонеллам. Существенно реже, по мнению респондентов, встречаются вирусные диареи, основным возбудителем которых являются ротавирусы и энтеровирусы. Такое единодушие в оценках может быть следствием как единой системы обучения, так и использования единых источников информации по этой проблеме.

Официальными источниками получения информации о наиболее распространенных заболеваниях, в том числе инфекционных, в нашей стране являются Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (официальный сайт <http://www.minzdravsoc.ru/>) и Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (<http://rospotrebnadzor.ru/>). К сожалению, по состоянию на 1 мая 2011 г. так и не опубликованы полные сведения о заболеваемости ОКИ в России за 2010 г. По словам академика РАМН В.И. Покровского (2000), к началу XXI в. официальная статистика в России регистрировала лишь 47 инфекционных заболеваний, хотя только в последние 2–3 десятилетия описано более 20 ранее не известных «emerging» инфекционных болезней, многие из которых представляют высокую эпидемическую опасность и характеризуются высокой летальностью [16]. В России в соответствии с официальными сообщениями ежегодно отмечается снижение числа традиционно знакомых врачам ОКИ (острой дизентерии, брюшного тифа и других сальмонеллезозов), и в то же время заболеваемость острыми кишечными инфекциями неустановлен-

ной этиологии в 2010 г. составила 215,6 на 100 тыс. населения против 176,5 за тот же период 2009 г., острыми кишечными инфекциями установленной этиологии — 95,47 и 83,49 соответственно. Однако практикующим специалистам не представляются сводные данные о структуре ОКИ установленной этиологии, а из вирусных возбудителей ведется учет только заболеваний ротавирусной природы.

Рекомендации ВОЗ по этиотропной терапии ОКИ достаточно четко сформировались после появления в арсенале врачей группы препаратов фторхинолонового ряда и цефалоспоринов III поколения. Сегодня препараты именно этих групп считаются средствами первой линии при лечении шигеллеза, сальмонеллез, в том числе брюшного тифа, эшерихиозов и др. С определенными оговорками в качестве препаратов преимущественно второй линии рекомендуются макролиды. Ограниченно рекомендованы невсасывающие препараты (рифаксимин — при диареях путешественников).

Согласно проведенным опросам, наиболее важным критерием выбора АМП для лечения ОКИ у взрослых 90,16% респондентов считают «действие на основных возбудителей» инфекции. Достоверных различий в значении этого критерия для инфекционистов стационаров и поликлиник не выявлено — 91,35% и 89,74% соответственно ($p > 0,05$). На второе место по значимости инфекционисты стационаров поставили «проникновение в кишечник» — 59,40% респондентов, а инфекционисты поликлиник — «хорошую переносимость» препарата — 73,08%. Третьим по значимости для инфекционистов стационаров явилась «хорошая переносимость» препарата — 53,76%, а для инфекционистов поликлиник — «проникновение в кишечник» — 47,44%. Существенно меньшее значение, по мнению специалистов обеих категорий, имеет «личный опыт» и «стоимость препарата». Менее чем в 4% случаев врачи учитывают «рекомендации коллег». И лишь для одного инфекциониста стационара оказалось важным «наименьшее воздействие на нормофлору» и «наличие препарата в стационаре». Как на практике реализуется эта точка зрения?

Препаратами выбора для лечения острой дизентерии, по мнению опрошенных специалистов, являются ципрофлоксацин (30,6% ответов) и фуразолидон (25,3%). Существенно реже назывались гентамицин (11,6%), нифуроксазид (8,9%), ко-тримоксазол (6,1%), левомицетин (6,0%), амоксициллин (5,8%) и цефтриаксон (4,3%). Еще 8 препаратов назывались в единичных случаях. Всего же в ответах на этот вопрос названы 16 АМП. Основными группами препаратов для лечения острой дизентерии инфекционисты поликлиник и стационаров считают нитрофураны (37,9% и 34,8% соответственно) и фторхинолоны (29,6% и 31,4%).

Инфекционисты стационаров чаще предпочитают использовать аминогликозиды — гентамицин (12,6% против 9,2%) и реже аминопенициллины — амоксициллин (4,9% против 7,3%) по сравнению с инфекционистами поликлиник.

Препаратами выбора для лечения сальмонеллеза респонденты считают ципрофлоксацин — 31,3%, гентамицин — 14,4%, фуразолидон — 12,0% и хлорамфеникол — 10,9%. Всего названо 17 различных антимикробных средств. В каждой 10-й карте указан левомицетин (10,9%), в 7 случаях эритромицин (0,7%). Шесть препаратов упоминаются один раз (амикацин, клафоран, полимиксин, нолицин, офлоксацин, пefлоксацин). Фторхинолоны предпочитают назначать 31,6% врачей, существенно реже выбирают нитрофураны (18,3%) и аминогликозиды (14,5%). Предпочтение препаратам фторхинолонового ряда чаще отдают инфекционисты стационаров (31,8% против 21,6%), а нитрофурановым АМП — инфекционисты поликлиник (22,7% против 18,7%).

Препаратами выбора для лечения ОКИ неустановленной этиологии, по мнению опрошенных специалистов, являются нитрофураны (32,2%). Второе место по частоте упоминания в ИРК занимают фторхинолоны (29,2%) и существенно реже назывались аминогликозиды (10,3%). У этой категории больных существенно реже предполагается использование левомицетина (4,8%) по сравнению с аминопенициллинами (8,3%) и ко-тримоксазолом (7,1%). Доля цефалоспоринов, по мнению респондентов, не превышает 5,8%. Вместе с тем, именно для этой группы пациентов в 7,8% случаев предложено использовать сульфаниламидные препараты.

Анализ выбора конкретных препаратов показал, что чаще всего в качестве препарата выбора рассматривается ципрофлоксацин — 28,9%, по-прежнему предпочитают использовать «старые» нитрофураны — фуразолидон (22,0%), а не более новые препараты из этой группы, например, нифуроксазид (10,2%). Гентамицин выбрали 10,2% респондентов. Эти четыре препарата составили 71,3% от всех ответов респондентов. В 8,4% респонденты считают возможным использование амоксициллина, в 7,9% — ко-тримоксазола и в 5,6% — цефтриаксона. Для лечения пациентов этой группы некоторые специалисты считают возможным использовать эритромицин (0,9%).

Таким образом, несмотря на заявленный принцип выбора лучшего антибиотика — «действие на основных возбудителей» — предлагаемые практикующими специалистами схемы терапии не могут рассматриваться как рациональные и вызывают сомнения как эффективные эмпирически. Скорее всего, данный выбор отражает существующую практику применения этиотропных средств. Это

предположение получило подтверждение при анализе историй болезни гражданских и военных стационаров.

На практике при лечении больных ОКИ препараты фторхинолонового ряда получали 81,38% пациентов, в том числе 87,02% больных в ЛПУ № 1 и 73,09% больных — в ЛПУ № 2 ($p < 0,001$). В большинстве случаев назначался только один препарат из этой группы — 90,14%, достоверных различий между ЛПУ не выявлено ($p > 0,05$). Вместе с тем, два разных препарата применялись в 7,67% случаев в ЛПУ № 1 и 10,20% — в ЛПУ № 2. В ЛПУ № 1 была больше доля пациентов, которые за время пребывания в стационаре получили 3 лекарственных средства из этой группы — 1,24% против 0,25% в ЛПУ № 2 ($p > 0,05$), а в 3 случаях больной получил 4 препарата. Несмотря на высокую частоту назначения препаратов фторхинолонового ряда, назвать проводимую терапию абсолютно рациональной сложно. Так, только фторхинолоны пациентам ЛПУ № 1 назначались практически в два раза реже, чем в ЛПУ № 2 — 39,31% против 66,0% ($p < 0,001$), в среднем 50,11%. Комбинация «фторхинолон + нефторхинолон» использовалась практически у каждого второго больного в ЛПУ № 1 (47,71%), в то время как доля таких пациентов в ЛПУ № 2 составила всего 7,09% ($p < 0,001$). Монотерапия препаратом нефторхинолонового ряда проводилась 15,31% больных, также достоверно чаще проводилась в ЛПУ № 2 — 23,09% по сравнению с 10,01% в ЛПУ № 1 ($p < 0,001$). Два нефторхиноловых препарата применялись редко (3,31%). Таким образом, врачи знают, что препаратами выбора являются фторхинолоны, но, вероятно, степень недоверия рекомендациям проводить лечение коротким курсом так высока, что дополнительно к фторхинолонам назначается как минимум еще один препарат. Об этом свидетельствует высокая частота использования комбинации «фторхинолон + нефторхинолон» — 31,27%.

Особенности назначения этиотропной терапии в стационаре рассмотрим на примере острой дизентерии. При острой дизентерии только фторхинолоны назначались 51,44% больных, вместе с тем, в разных центрах частота их назначения существенно различалась: 36,41% — в ЛПУ № 1 и 74,69% — в ЛПУ № 2. Обращает на себя внимание тот факт, что с увеличением степени тяжести кишечной инфекции частота монотерапии препаратами фторхинолонового ряда снижалась. Так, если при легкой степени тяжести заболевания такая терапия проводилась 64,38% больных, то при средней степени тяжести — 48,5%, а при тяжелом течении — 25,81%. Эта тенденция была несколько менее выражена в ЛПУ № 1 из-за достоверно более низкой частоты назначения препаратов фторхинолонового ряда больных острой дизентерией —

22,22%, 37,79% и 23,08% при легкой, средней и тяжелой степени тяжести соответственно ($p < 0,05$). В то же время в ЛПУ № 2 эти показатели составили 66,89%, 89,89% ($p < 0,01$ к легкой) и 40,00% соответственно ($p < 0,05$ к средней степени тяжести).

Монотерапия при острой дизентерии проводилась только у 54,81% больных, в том числе в ЛПУ № 1 в 40,37% случаев и в ЛПУ № 2 — в 77,14% ($p < 0,001$). Тенденция к уменьшению частоты такого вида терапии с увеличением тяжести заболевания сохранялась. Режим монотерапии достоверно чаще выбирался при легкой степени тяжести — 80,00% ($p < 0,001$), чем при средней (46,88%) и тяжелой (35,48%). Если при легком течении кишечной инфекции частота применения только одного препарата в ЛПУ № 1 и ЛПУ № 2 была сопоставима — 77,78% и 80,13% случаев соответственно, то при средней степени тяжести в ЛПУ № 2 такой режим сохранялся почти в два раза чаще — 71,91% против 40,41% ($p < 0,001$), при тяжелой — более чем в три раза чаще — 80,0% против 26,92% ($p < 0,05$).

Основным направлением патогенетической терапии ОКИ является регидратация. При этом абсолютному большинству пациентов ее рекомендуется проводить в режиме пероральной регидратации, а при необходимости в первые 1–2 суток дополнять адекватным объемом инфузионных средств. Анализ назначений в военных и гражданских стационарах показал, что регидратационная терапия проводилась в 83,77% случаев у пациентов, получавших этиотропные препараты в гражданских ЛПУ (ЛПУ № 1), и 46,36% ($p < 0,001$) — в военных ЛПУ (ЛПУ № 2). Существенные различия связаны со значительно меньшим числом пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением болезни в военных стационарах. Вместе с тем, с учетом нозологического диагноза данный вид терапии рекомендован каждому пациенту с диарейным синдромом. Продолжительность пероральной регидратации в гражданских и военных стационарах имела существенные различия. Большинству пациентов в ЛПУ № 1 регидратационная терапия проводилась 4–6 суток (44,58%), и почти в два раза реже — 1–3 суток (26,75%) или 6–10 суток (19,17%). В ЛПУ № 2, напротив, в большинстве случаев длительность регидратационной терапии составляла 1–3 суток (59,09%, $p < 0,001$) и существенно реже более длительный срок — в 26,86% случаев она проводилась 4–6 суток ($p < 0,001$) и в 9,92% — 6–10 суток ($p < 0,01$). Достоверно различались и суточные объемы назначавших средств. Так, в ЛПУ № 1 абсолютное большинство пациентов (86,9%) получали от 500 до 1000 мл жидкости, до 1500 мл получали 3,67% пациентов, от 2000 до 3000 мл — 3,19% и более 3000 мл — 5,4% больных. В ЛПУ № 2 менее 500 мл назначалось лишь 1 пациенту (0,43%), почти в два раза меньше пациен-

тов получали от 500 до 1000 мл регидратационных средств — 46,55% ($p < 0,001$), в то же время достоверно чаще назначали большие объемы жидкости для питья — до 1500 мл получали 20,26% пациентов ($p < 0,001$) и 2000 — 3000 мл — 32,7% ($p < 0,001$). Более 3000 мл не назначали ни одному пациенту.

Достоверные различия в частоте назначения инфузионной терапии были связаны с большей долей пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением кишечной инфекции в ЛПУ № 1. Внутривенные инфузии назначались 82,94% пациентов в ЛПУ № 1 и лишь 37,45% ($p < 0,001$) — в ЛПУ № 2. Практически всем пациентам одновременно с антимикробными препаратами назначались и другие лекарственные средства — 89,12% пациентов в ЛПУ № 1 и 91,09% — в ЛПУ № 2. Практически каждый больной, помимо этиотропной и регидратационной терапии, получает патогенетические и симптоматические средства.

В остром периоде острой кишечной диарейной инфекции назначение только антимикробных препаратов считают достаточным 1,7% опрошенных специалистов, в том числе 1,1% инфекционистов поликлиник и 2,0% инфекционистов стационаров. В остальных случаях инфекционисты считают необходимым проведение комплексной терапии. Чаще всего в ее состав включают: энтеросорбенты (29,2%), эубиотики (18,5%), витамины (17,8%) и пребиотики (15,9%), существенно реже — иммуномодуляторы (7,2%), бактериофаги (0,1%). Препараты, содержащие пищеварительные ферменты, считают целесообразным назначать всего 0,1% респондентов. Чаще всего на необходимость использования ферментов указывали инфекционисты, закончившие вуз менее 5 лет назад (2,1%), среди закончивших вуз 5 — 10 лет назад ферментные препараты не упоминались ни разу. Бактериофаги и ферментные препараты ни разу не указаны инфекционистами поликлиник. В то же время одновременно с АМП 9,2% опрошенных считают необходимым с профилактической целью назначение противогрибковых препаратов. При этом чаще всего на эту группу препаратов указывали инфекционисты стационаров, закончившие вуз 5 — 10 лет назад (11,1%), и инфекционисты поликлиник, закончившие вуз менее 5 лет назад (9,7%). Всего предложено 55 различных вариантов комплексной терапии ОКИ.

После завершения курса этиотропной терапии только 0,4% респондентов не считают необходимым назначение каких-либо других препаратов. В остальных случаях лечение должно быть продолжено с назначением эубиотиков (39,7% ответов), витаминов (22,2%), пребиотиков (16,5%) или иммуномодуляторов (12,7%). Остальные группы препаратов указывались существенно реже — антимикотики (4,9%), энтеросорбенты (3,4%), ферментные

препараты и фитопрепараты (по 0,1%). Инфекционисты стационаров чаще, по сравнению с коллегами, работающими в поликлиниках, считают необходимым применять такие группы препаратов как энтеросорбенты (31,6% и 25,7% соответственно) и эубиотики (19,0% и 14,9%). Инфекционисты поликлиник, напротив, чаще назначают витамины (18,3% против 17,9%), иммуномодуляторы (10,3% и 6,9%) и пребиотики (20,6% и 13,9%). Предложено 40 различных схем терапии.

При анализе историй болезни установлено, что при острой дизентерии каждый пациент в среднем получал 4,2 препарата; сальмонеллезе — 4,8; остром энтерите — 1,8; остром энтероколите — 2,7, остром гастроэнтероколите — 2,3. Во всех случаях, кроме острого энтероколита, чем тяжелее протекало заболевание, тем большее число препаратов назначалось каждому пациенту. Вместе с тем, достоверные различия между тремя степенями тяжести были выявлены только при острой дизентерии и сальмонеллезе. Наибольшее число препаратов получали больные с тяжелым течением заболевания — острой дизентерией (7,1), острым гастроэнтероколитом (7,8), острым энтероколитом (7,9), сальмонеллезом (8,8) и острым энтеритом (10,00).

В структуре медикаментозных средств, назначаемых больным ОКИ в стационарах, наибольшую долю составляют витамины (25,5%), на втором месте находятся ферментные препараты (16,9%), на третьем — спазмолитики (15,5%). Существенно меньше доля энтеросорбентов (7,7%), макро- и микроэлементов (6,8%), антигистаминных средств (6,2%) и антипиретиков с анальгетиками (5,1%).

В 2010 г. проведено ограниченное контрольное исследование для сопоставления результатов, полученных в предыдущие годы. Случайным образом выбраны 100 историй болезни пациентов, находившихся в городской инфекционной больнице по поводу ОКИ. Антимикробные препараты получали все 100 больных. При этом монотерапия проводилась только в 50% случаев. Пероральная регидратационная терапия была назначена 73 больным, а внутривенные инфузии — 98. Спазмолитики получал 81 больной (т.е. 75% больным назначался папаверин), ферментные препараты — 77 больных (т.е. 50% больных получали мезим-форте), энтеросорбенты — 15 больных (основной препарат — активированный уголь).

Таким образом, в настоящее время отмечается отчетливое расхождение между теоретическими представлениями врачей о лечении острых кишечных инфекций с практическими действиями при лечении наиболее тяжелых пациентов, поступающих в стационары. При этом и представления врачей, и их реальные действия во многом расходятся с официальными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по терапии этой

группы больных. Для России по-прежнему характерно доминирование этиотропной терапии над патогенетической. Сохраняется высокая частота проведения комбинированной этиотропной терапии, не все больные получают пероральные регидратирующие растворы, а инфузионная терапия проводится в большинстве случаев более 3 суток при введении нерациональных объемов растворов. Врачами редко используются оправданные с точки зрения патогенеза современные селективные спазмолитики и микрокапсулированные ферментные препараты. Высока доля препаратов витаминов и микроэлементов при отсутствии полигипо- или полиавитаминозов у этой категории пациентов. Детальный анализ реальной практики лечения больных острыми кишечными инфекциями показал, что современная терапия далека от принципов рациональности и не всегда соответствует принципу эмпиричности.

Литература

1. Девяткин, А.В. Особенности работы инфекционной службы многопрофильной клинической больницы в 2009 году / А.В. Девяткин, Б.П. Богомолов // Материалы II Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — 29–31 марта 2010 г. — М., 2010. — С. 88.
2. Яковлев, А.А. Многопрофильный инфекционный стационар мегаполиса как одно из важнейших звеньев инфекционной службы на современном этапе / А.А. Яковлев [и др.] // Сборник тезисов VII Российского съезда инфекционистов «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней». — 25–27 октября 2006 г. — Нижний Новгород, 2006. — С. 16.
3. <http://www.onlinedics.ru/slovar/fil/r/ratsionalnyj.html>.
4. <http://www.onlinedics.ru/slovar/fil/e/empiricheskij.html>.
5. Guerrant, R.L. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea / R.L. Guerrant [et al] // Clin. Infect. Dis. — 2001. — № 32. — P. 331–350.
6. Clinical management of acute diarrhoea. — WHO, UNICEF. — 2004. — 7 p.
7. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. — World Health Organization, 2005. — 64 p.
8. Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation For Clinic-Based Healthcare Workers. — USAID, 2005. — 47 p.
9. Реализация новых рекомендаций по клиническому ведению диарей : руководство для лиц, ответственных за принятие решений, и программных менеджеров. — ВОЗ, 2006. — 36 с.
10. Лечение диареи : учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. — ВОЗ, 2006. — 51 с.
11. Oral rehydration salts. Production of the new ORS. — WHO, 2006. — 88 p.
12. Производство таблеток и пероральных растворов с солями цинка : руководство для программных менеджеров и производителей фармацевтической продукции. — ВОЗ, 2007. — 34 с.
13. Introducing Zinc in a Diarrhoeal Disease Control Programme. Guide to conducting formative research. — WHO, 2008. — 64 p.
14. Острая диарея : практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. — ВГО, 2008. — 42 с.
15. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. — The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO), 2009. — 60 p.
16. Покровский, В.И. Инфекционные болезни в России: оценка ситуации / В.И. Покровский // РМЖ. — 2000. — Т. 8, № 17. — С. 666–667.

Автор:

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент, тел. 8(812)292-34-33, e-mail: zsm1@mail.ru.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СМЕШАННОЙ ФОРМЫ ПСЕВДОТУБЕРКУЛЕЗА

М.В. Яременко¹, О.В. Мальцев², В.А. Мурынин², Д.В. Шниперов², Л.И. Иванова²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²321-й Окружной военный клинический госпиталь, Чита, Борзя

Clinical observation mixed form of pseudotuberculosis

M.V. Yaremenko¹, O.V. Malcev², V.A. Murinin², D.V. Shnipirov², L.I. Ivanova²

¹Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

²Federal state establishment «321 district military clinical hospital», Chita, Borzya

Псевдотуберкулез — острое инфекционное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений [3, 4]. Впервые этиологическая роль *Y. pseudotuberculosis* при дальневосточной scarlatinoподобной лихорадке была доказана в опыте самозаражения В.А. Знаменским в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии в 1966 г. Заболеваемость псевдотуберкулезом в нашей стране регистрируется повсеместно, чаще всего в организованных коллективах в виде групповых вспышек [1, 3]. Наибольшее число случаев регистрируется в Северо-Западном регионе и в Сибирском федеральном округе Российской Федерации [1].

Изучение клинических проявлений псевдотуберкулеза сотрудниками кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии (В.С. Матковский, В.Г. Бочоришвили, В.С. Антонов и др.), привело к созданию в 1972 г. клинической классификации псевдотуберкулеза (В.С. Матковский, В.С. Антонов) [3, 4]. Поскольку результаты серологических методов исследования получают поздно, на традиционное бактериологическое выделение возбудителя требуется длительное время, а ПЦР-диагностика не везде доступна, одним из основных методов постановки диагноза при псевдотуберкулезе остается ранняя клиническая диагностика, основанная на учете эпидемиологического анамнеза. Такой подход позволяет не только своевременно установить диагноз, но и адекватно решать вопросы, связанные с назначением антибактериальных препаратов [1, 3, 5]. Официальная статистика свидетельствует о снижении заболеваемости этой инфекции в последние годы, что в определенной степени влияет на степень готовности практических врачей к постановке диагноза псевдотуберкулеза. В этой связи приводим описание клинического случая смешанной формы псевдотуберкулеза.

В январе 2011 г. в инфекционное отделение госпиталя г. Борзя Читинской области на 2-й день бо-

лезни был госпитализирован военнослужащий Ж. 20 лет с диагнозом: «Псевдотуберкулез, смешанная форма (экзантемная, артралгическая), средней степени тяжести».

При поступлении жаловался на озноб, умеренную головную боль, сухой кашель, плохой аппетит, умеренной интенсивности боли в локтевых и голеностопных суставах, высыпания на туловище, руках и ногах, покраснение кистей.

Из анамнеза болезни было известно, что заболел остро: днем 13.01.11 г. появились познабливание, сухой кашель. Утром 14.01.11 г. отметил появление озноба, повысилась температура тела до 39,3°C, ухудшился аппетит, появились умеренная головная боль, а также боли в локтевых и коленных суставах. Пациент заметил покраснение кистей и высыпания на туловище. Около 12.00 часов 14.01.11 г. обратился в медицинский пункт и был направлен на лечение в госпиталь г. Борзя. Диагноз направления: острое респираторное заболевание.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациент постоянно питался в столовой части, употреблял салат из сырой моркови. Также в инфекционном отделении госпиталя на лечении находилось двое больных из этой же воинской части с клиническими проявлениями псевдотуберкулеза, употреблявших салат из сырой моркови.

При поступлении в инфекционное отделение состояние больного оценивалось как средней степени тяжести. На фоне нормального цвета кожи была видна обильная точечная ярко-красного цвета сыпь. Сыпь располагалась преимущественно на боковых поверхностях туловища, на сгибательных поверхностях рук, сгущалась в области естественных складок и вокруг суставов (рис. 1, 2, 3), наблюдались симптомы «перчаток» (рис. 4, 5) и «носков». Отмечалась яркая гиперемия мягкого неба. Пальпировались углочелюстные и подмышечные лимфатические узлы размером около 1,0 см, плотнотканной консистенции, мелкие кубиталь-



Рис. 1



Рис. 4



Рис. 2



Рис. 5



Рис. 3



Рис. 6



Рис. 7

ные мягкоэластичные, подвижные, безболезненные лимфатические узлы. Пульс 90 ударов в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 100 и 60 мм рт. ст. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ясные, шумы не выслушивались. ЧДД — 18 в мин. Перкуторно над легкими — ясный легочный звук. При аускультации во всех отделах выслушивалось везикулярное дыхание. Язык был влажным, ярко-красным (рис. 6). Живот мягкий, безболезненный при пальпации. При глубокой пальпации правой илеоцекальной области наблюдалась болезненность и урчание. При перкуссии в правой подвздошной области отмечалось укорочение перкуторного звука. Определялось увеличение печени и селезенки. Поколачивание по поясничной области было безболезненным с обеих сторон. Менингеальные симптомы отрицательные.

Учитывая острое начало заболевания, данные эпидемиологического анамнеза, лихорадку (39,3°C), артралгии, наличие точечной ярко-красной, скарлатиноподобной сыпи, симптомов «перчаток», «носов», увеличение периферических лимфатических узлов, а также печени и селезенки, признаки терминального илеита и мезаденита, был выставлен диагноз: «Псевдотуберкулез, смешанная форма (экзантемная, артралгическая), средней степени тяжести». Больному была начата пероральная терапия ципрофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки.

В ходе обследования в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз до $19,8 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные 4%, сегментоядерные лейкоциты 84%) и относительная лимфопения (10%), СОЭ была в норме. В общем анализе мочи — следы белка. По данным биохимического анализа наблюдалось минимальное повышение АЛТ до 0,19 мкмоль/л·ч (норма — 0,14). По результатам лабораторных исследований были исключены сифилис и ВИЧ-инфекция. При серологических исследованиях крови с псевдотуберкулезным и иерсиниозным (ОЗ, О9) антигенами в парных сыворотках получили следующие титры антител: при поступлении РНГА с иерсиниозным и псевдотуберкулезным антигенами — отрицательно, на 9-й день болезни — РНГА — отрицательно, на 18-й день болезни РНГА с псевдотуберкулезным антигеном — 1/400. Посев кала на дизентерийную и тифо-паратифозную группы — отрицательный.

Были выполнены инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки (без патологических изменений); УЗИ органов брюш-

ной полости (увеличение печени и селезенки); ЭКГ — без отклонений от нормальных значений.

Таким образом, серологическое подтверждение псевдотуберкулеза было получено на 18-й день болезни (титр антител в РНГА — 1/400).

Больной получил в течение 10 дней внутрь ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день. Одновременно с этиотропным лечением проводилась инфузионно-детоксикационная и десенсибилизирующая терапия.

На фоне комплексного этио-патогенетического лечения на 3-й день стационарного лечения нормализовалась температура тела, купировались артралгии, восстановился аппетит, в общем анализе крови нормализовалось общее количество лейкоцитов, в формуле отмечалась минимальная эозинофилия (6%). На 5-й день стационарного лечения (6-й день болезни) разрешилась скарлатиноподобная сыпь. На 7-й день стационарного лечения отмечалось пластинчатое шелушение на обеих ладонях (рис. 7).

Пациента выписали в удовлетворительном состоянии на 21-е сутки стационарного лечения. При диспансерно-динамическом наблюдении рецидива болезни не было.

Данный клинический случай еще раз подтверждает, что в практике любого врача может встретиться больной псевдотуберкулезом. Поэтому правильно собранные анамнез заболевания, эпидемиологический анамнез, полноценное выявление характерных клинических синдромов и симптомов позволяют уже на ранних сроках болезни предполагать различные формы псевдотуберкулеза и своевременно назначить этиопатогенетическую терапию. Ранняя диагностика псевдотуберкулеза также позволяет своевременно проводить противоэпидемические мероприятия, предупреждая появление новых случаев заболевания.

Литература

1. Демина, Ю.В. Эпидемиологический надзор и профилактика псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза: МУ 3.1.1.2438-09 / Ю.В. Демина [и др.]. — М., 2009. — 66 с.
2. Лобзин, Ю.В. Инфекционные болезни с поражением кожи / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: «Издательство Фолиант», 2003. — 240 с.
3. Руководство по инфекционным болезням. 3-е изд., доп. и перераб./ под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. — СПб.: «Издательство Фолиант», 2003. — 1040 с.
4. Сомов, Г.П. Псевдотуберкулез / Г.П. Сомов [и др.] — М.: Медицина, 2001. — 256 с.
5. Bockemuhl, J. Intestinal yersiniosis. Clinical importance, epidemiology, diagnosis, and prevention / J. Bockemuhl, P. Roggentin // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. — 2004. — V. 47, № 7. — P. 685.

Авторский коллектив:

Яременко Михаил Васильевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8 (812) 292-33-57, e-mail: ymv.home@mail.ru.

Мальцев Олег Вениаминович — начальник медицинской службы «ФГУ 321 ОВКГ», г. Чита, тел. 8 (3022)34-33-61, e-mail: OlegDzein-M@yandex.ru.

Мурынин Владислав Александрович — начальник инфекционного отделения «ФГУ 321 ОВКГ», г. Чита, тел. 8(3022)34-33-61, e-mail: murjnjn@rambler.ru.

Шниперов Дмитрий Владимирович — начальник медицинской службы «ФГУ 321 ОВКГ», г. Борзя, тел. 8 (3023)33-14-91, e-mail: Borza-321VK@mail.ru.

Иванова Лариса Ивановна — врач-инфекционист «ФГУ 321 ОВКГ», г. Борзя, тел. 8 (3023)33-14-91, e-mail: 14-05-64@mail.ru

СЛУЧАЙ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА, МАНИФЕСТИРОВАВШЕЙ СИНДРОМОМ ОСТРОГО ВЯЛОГО ПАРАЛИЧА

Е.Ю. Горелик¹, Н.В. Скрипченко¹, А.П. Ляпин², А.В. Семенов²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

² Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Case Report of an Infant with Neuroblastoma Manifested by Acute Flaccid Paralysis

E.Yu. Gorelik¹, N.V. Skripchenko¹, A.P. Lyapin², A.V. Semenov²

¹ Research Institute of Children's Infections, FMBA of Russia, Saint-Petersburg

² City Children's Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg

Введение

Острые вялые параличи являются одной из актуальных проблем в педиатрии. В 1988 г. на Ассамблее Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была принята резолюция о повсеместной ликвидации полиомиелита к 2000 г., что означает полную ликвидацию заболевания, вызванного диким вирусом, и прекращение его циркуляции в природе в течение как минимум 3 лет. Полиомиелит должен стать второй, после натуральной оспы, побежденной инфекцией.

До введения массовой иммунизации против полиомиелита в России в середине 1950-х гг. регистрировалось от 10 до 13,5 тысяч случаев заболеваний этой инфекцией. После начала массовой иммунизации (в 1960–1961 гг. было привито более 100 млн человек, или около 80% населения) заболеваемость полиомиелитом снизилась более чем в 200 раз: 560 случаев в 1963 г. и 61 случай в 1967 г. [5]. В последующие годы заболеваемость полиомиелитом продолжала снижаться. В 1980–1990-е гг. регистрировалась спорадическая заболеваемость, более 80% территорий страны были свободны от этой инфекции. В 1980-е гг. имели место локальные вспышки в Республике Дагестан и Чечено-Ингушской Республике.

В 1995 г. в Чеченской Республике была зарегистрирована вспышка полиомиелита, в результате которой заболело 159 детей. Заболевания имели место преимущественно среди непривитых детей в возрасте до 4 лет, 6 пациентов умерло. Причиной вспышки послужило резкое ухудшение социально-политической обстановки на этой территории и, как следствие, снижение активности проведения профилактических прививок против полиомиелита. С января 2010 г. в республике Таджикистан, сертифицированной как территория,

свободная от полиомиелита, зарегистрировано 705 случаев острого паралитического полиомиелита, из них в 458 случаях выделен дикий полиовирус 1 типа. 26 пациентов, детей и взрослых, умерло. Учитывая интенсивность миграционных потоков, существует риск завоза «дикого» полиовируса на территорию России. По данным Роспотребнадзора (2010 г.), в России диагностировано 17 случаев паралитического полиомиелита (спинальная форма — 14, бульбарная форма — 1, понтинная форма — 1), причем 12 из них вызваны диким полиовирусом 1-го типа и 5 — вакцинным вирусом полиомиелита у контактных [1].

В основе стратегии борьбы с полиомиелитом, наряду с массовой вакцинацией детей, лежит строгий клинико-эпидемиологический надзор за всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом острого вялого паралича (ОВП) у детей до 15 лет, учитывая, что основу клинической картины паралитических форм полиомиелита составляют вялые парезы и параличи [2, 3, 4]. С 1996 г. в нашей стране в целях ликвидации полиомиелита введен эпидемиологический надзор за ОВП среди детей до 15 лет. В соответствии с определением стандартного случая под ОВП понимают любой случай остро возникшего паралича (пареза) в одной или нескольких конечностях у детей до 15 лет. При этом особое внимание уделяется так называемым «горячим случаям» ОВП, к которым относятся заболевшие дети с ОВП до 5 лет, не привитые против полиомиелита или имеющие менее 3 прививок [1, 6].

К заболеваниям у детей, сопровождающимся развитием ОВП и подлежащих эпидемиологическому расследованию, наряду с инфекционными поражениями центральной и периферической нервной системы (энцефалиты, миелиты, нейро-

патии и др.), относятся травматические и токсические нейропатии, а также относительно редко встречающиеся новообразования периферических нервов и спинного мозга.

Клиническое наблюдение

Ребенок К., 3 мес., находилась в отделении нейроинфекций НИИДИ с 13.09.2010 г. по 18.09.2010 г. (история болезни 21371).

Девочка поступила экстренно с жалобами на нарушение движений в правой ноге с диагнозом: острый вялый парез правой нижней конечности.

Анамнез заболевания. В течение последнего месяца девочка стала капризной, немотивированно беспокоилась, плохо ела, не прибавляла в весе. Мама обращалась к участковому педиатру, была направлена в детский гастроэнтерологический центр, где наблюдалась с диагнозом: лактазная недостаточность, дисбиоз кишечника. Был рекомендован перевод на искусственное вскармливание, назначены ферменты, биопрепараты, массаж.

10.09.2010 г. после сеанса массажа мама заметила ограничение подвижности правой ноги. Симптоматика сохранялась, 13.09 в поликлинике ребенок был осмотрен хирургом, данных за хирургическую патологию выявлено не было. После обращения к неврологу ребенок был направлен на экстренную госпитализацию в НИИДИ с диагнозом: острый вялый парез правой ноги.

Анамнез жизни. Девочка от IV беременности (I – ребенок 8 лет, здоров, II и III – медицинские аборт), без осложнений. Роды II, срочные, m 3610, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. До 2 мес. росла, развивалась по возрасту, не болела. Привита в роддоме против туберкулеза и гепатита В.

При поступлении. Состояние средней тяжести. Лихорадит до 37,3°C. В сознании, на осмотр реагирует раздраженным криком. Пониженного питания. Кожные покровы чистые. Со стороны внутренних органов без особенностей, живот подвздут, урчание по ходу кишечника, без локальной болезненности при пальпации. Мочится регулярно, стул полуоформленный.

В неврологическом статусе: голова правильной формы, родничок не напряжен, швы закрыты. Со стороны черепно-мозговых нервов без изменений, зрительное, слуховое сосредоточение отчетливое. Отмечалось грубое снижение объема произвольных движений в правой ноге, в меньшей степени в левой. Выраженная мышечная гипотония в ногах $D > S$, коленный, подошвенный рефлекс справа не вызывались, слева снижены. Опоры на ноги нет. Пассивные движения в конечностях не ограничены. В руках объем активных движений полный, сухожильные рефлексy живые $D = S$.

В анализах крови, мочи без патологии. Повторно консультирована хирургом — патологии не выявлено. При электронейромиографическом исследовании 13.09 выявлены признаки угнетения сегментарной возбудимости на уровне поясничного утолщения спинного мозга, больше справа, признаков поражения периферических нервов не выявлено (рис. 1). НСГ 13.09, УЗИ органов брюшной полости и почек 14.09 — без патологии.

Таким образом, по клинико-инструментальным исследованиям у ребенка диагностирован острый вялый нижний парапарез, больше выраженный справа, обусловленный сегментарной недостаточностью спинного мозга на уровне поясничного утолщения. Проводился дифференциальный

правая

левая

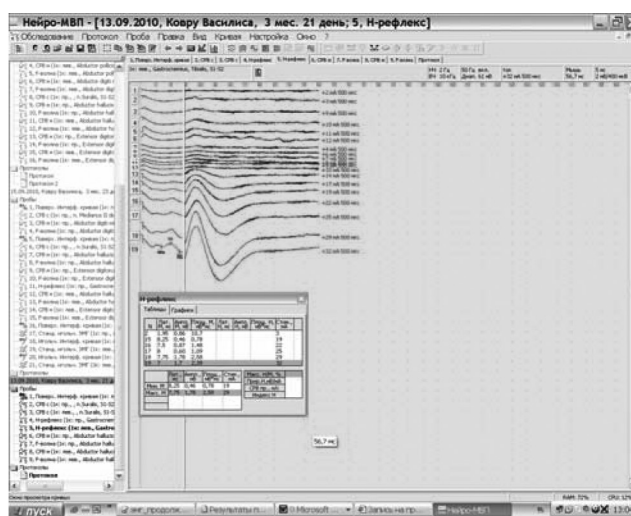
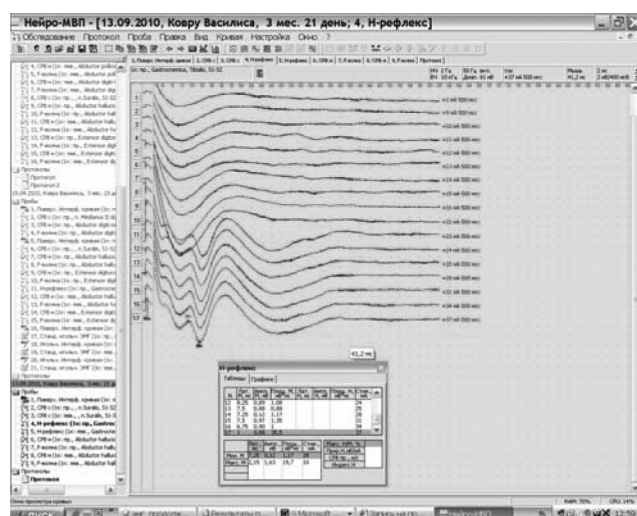


Рис. 1. Больная К., 3 мес. Электронейромиография. Отсутствие Н-рефлекса и снижение амплитуды М-ответа с обеих нижних конечностей, больше справа

диагноз между инфекционным миелиом, миелопатией, объемным образованием на уровне поясничного утолщения спинного мозга, планировалось проведение МРТ. Учитывая возраст ребенка, отсутствие прививок против полиомиелита, были взяты анализы на энтеро- и полиовирусы. До уточнения диагноза была начата инфузионная, противовирусная, симптоматическая терапия. Удалось добиться увеличения объема энтерального кормления, прибавки в весе (+80,0 за 3 суток); но наблюдалась отрицательная динамика в виде усиления выраженности нижнего парапареза. 17.09 (4-й день в стационаре) у ребенка однократно отмечалась рвота с прожилками крови. Повторно экстренно консультирована хирургом, заподозрена кишечная непроходимость на фоне предполагаемого объемного образования брюшной полости, и ребенок был переведен в хирургическое отделение ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова.

В ДГКБ № 5 (поступил 18.09.2010 в 1.30, выписан 18.10.2010, история болезни 23104) при поступлении проведена КТ органов брюшной полости. Выявлено объемное образование позвоночного канала, выходящее в забрюшинное пространство, неоднородной структуры (рис. 2). 20.09 ребенку проведена МРТ поясничного отдела позвоночника, которая выявила объемное образование в позвоночном канале по типу песочных часов на уровне Th10 – L3 с неровными, нечеткими контурами размерами 52×16×15 мм. На уровне Th12 – L1 образование через межпозвонковое отверстие распространяется паравертебрально до уровня L2. Образование неравномерно накапливает контрастный препарат (рис. 3).

К этому моменту отмечалось дальнейшее прогрессирование двигательных нарушений с развитием паралича правой ноги и грубого пареза до

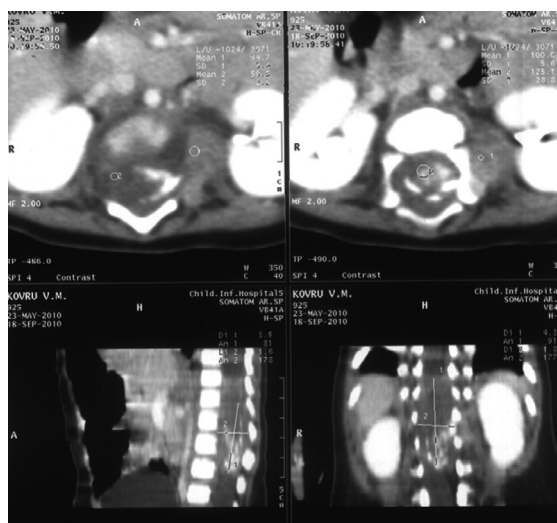


Рис. 2. Больная К., 3 мес. Компьютерная томография

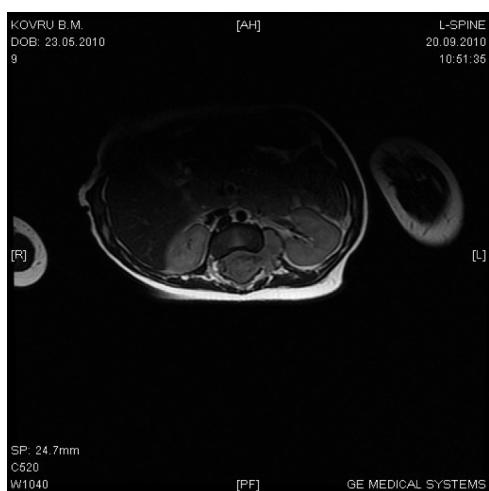
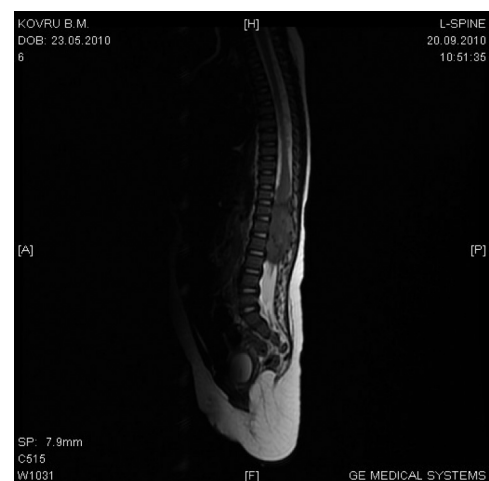


Рис. 3. Больная К., 3 мес. Магнитно-резонансная томография

1 – 2 баллов в левой ноге, появились симптомы нарушения функции тазовых органов. В связи с тем, что выявленное образование грубо компремировало структуры позвоночного канала, что сопровождалось нарастанием неврологических нарушений, 21.09 больная была экстренно прооперирована. Было выявлено и удалено опухолевое образование неоднородной консистенции экстрадуральной локализации, исходящее из корешка Th 11 справа и распространявшееся через левое межпозвоночное отверстие в забрюшинное пространство. При гистологическом исследовании верифицирована нейробластома.

Послеоперационный период протекал гладко. Отмечался регресс неврологической симптоматики: купировался болевой синдром, ребенок начал есть, прибавлять в весе. Восстановление функции тазовых органов наблюдалось к концу первой недели после операции, к этому же времени восстановились объем движений и мышечная сила в левой ноге. Более длительно сохранялся парез правой ноги, объем движений в ней вырос к началу третьей недели, мышечная сила увеличилась до 3 – 4 баллов, сохранялась сухожильная арефлексия. Для дальнейшего лечения, проведения химиотерапии ребенок был переведен 18.10.2010 г. в НИИ онкологии.

Заключение. Данное наблюдение подтверждает полиморфизм клинической манифестации острых вялых параличей, под маской которых может протекать и опухоль спинного мозга. В этой связи с 2010 г. в перечень нозологических форм, подлежащих регистрации как ОВП, наряду с полиомиелитом, полиневропатией, миелитом, монопарезом, травматической невропатией, включена опухоль спинного мозга (Роспотребнадзор, 2010). Представленное клиническое наблюдение демонстрирует случай нейробластомы у ребенка раннего возраста, клинические особенности которой были аналогичными при паралитическом полиомиелите. Нейробластома является одной из наиболее часто встречающихся опухолей спинного мозга у детей первых лет жизни. Особенностью наблюдения явились ранний возраст манифестации заболевания и достаточно редкая локализация образования, исходящего из экстрадуральной части спинномозгового корешка с распространением как в полость позвоночного канала, так и в забрюшинное пространство. Это обусловило стертость клинической картины и диагностику заболевания только после развития неврологических нарушений спустя месяц от появления первых симптомов

болезни. Остро развившийся парез конечности у ребенка раннего возраста потребовал экстренной госпитализации в отделение нейроинфекций НИИДИ с диагнозом острый вялый паралич. Данный диагноз у непривитого ребенка относится к «горячим случаям» и требует комплексного (клинико-неврологического, вирусологического, инструментального) обследования. Проводился дифференциальный диагноз между инфекционной (миелит, в том числе возможно энтеро- или полиовирусной этиологии) и хирургической патологией, что и позволило своевременно перевести ребенка в нейрохирургический стационар, где был установлен окончательный диагноз и проведено оперативное лечение. Следует отметить, что при подозрении на острый вялый парез, развившийся у детей до 15 лет, следует обязательная госпитализация в стационар с обязательным осмотром невролога, проведение ЭНМГ-обследования и вирусологического обследования фекалий на полиовирусы двукратно в региональной референс-лаборатории. Острое начало заболевания, лихорадка, наличие дисфункции кишечника, катаральных симптомов, быстрое, в течение от 24 часов до 3 суток развитие вялых параличей, особенно у непривитых, позволяет заподозрить полиомиелит. При отсутствии подобных симптомов следует проводить дифференциальный диагноз, в том числе с опухолью спинного мозга, особенно при медленном нарастании парезов и отсутствии инфекционного анамнеза.

Литература

1. Информационное письмо ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора от 31.03.2011 г. № 09/ФЦ/1365 «О работе Комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей в 2010 г.».
2. Лобзин, Ю.В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути решения / Ю.В. Лобзин [и соавт.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 23 – 30.
3. Скрипченко, Н.В. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей : руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев. — М.: Медицина, 2006. — 560 с.
4. Лещинская, Е.В. Клиника, диагностика и лечение острого полиомиелита : методические рекомендации / Е.В. Лещинская, И.Н. Латышева. — М., 1998. — 47 с.
5. Скрипченко, Н.В. Острые вялые параличи у детей в современных условиях / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии — 1999. — № 3. — С. 31 – 35.
6. Методические указания МУ 3.1.1.2360-08 «Эпидемиологический контроль за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в постсертификационный период». — Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 6 мая 2008 г.

Авторский коллектив:

Горелик Евгений Юрьевич — научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н., тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: rmtc@mail.ru.

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор, тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru.

Ляпин Андрей Петрович — заведующий отделения нейрохирургии ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, тел.: 8(812)778-85-26.

Семенов Александр Владимирович — врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, тел.: 8(812)778-85-26.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ В ИТАЛИИ В НАЧАЛЕ 3-ГО МИЛЛЕНИУМА

Франко де Роза

И Римский медицинский университет Ла Сапиенза, Италия

Infectious diseases in Italy in the beginning of the third Millennium

Franco de Rosa

I Roman medical university La Sapienza, Italy

Проблема инфекционных заболеваний изучает динамические связи между человеком и инфекциями. Эти отношения возникли одновременно с появлением человека на земле, проявляются уже во время беременности и заканчиваются с уходом человека из жизни. Инфекционные болезни способствовали возникновению эпидемий и воздействовали на развитие различных популяций в мире. Можно привести в качестве примера оспу, которая была импортирована случайно или завезена умышленно с целью уничтожения целых популяций на юге и севере Америки. Численность населения в мире быстро увеличивалась, когда инфекции были под контролем прививок и лекарств. Инфекционные заболевания сказали свое слово и во время военных действий. Всем известно, что возникновение эпидемий в военных лагерях воюющих сторон часто было причиной поражения. Для возникновения этих эпидемий на территорию противника часто забрасывали трупы или одежду инфицированных.

Хочу вспомнить один пример из нашей истории инфекционных болезней. В Крымской войне в 1854 г. принимало участие королевство Пьемонт, в сражении на Черной речке погибли 14 солдат, в то время как от холеры умерло около 2000 военных. Все также знают, что большинство солдат Наполеона умерло в России от брюшного тифа, дизентерии и амебиаза.

С клинической точки зрения большинство возбудителей инфекционных болезней могут нанести удар по разным органам человека. Поэтому говоря о дисциплине «Инфекционные заболевания», мы не говорим об инфекционных болезнях какого-то отдельного органа или аппарата. Из этого следует, что инфекционист должен иметь широкие семиологические и физиопатологические знания, чтобы обладать возможностью поставить точно разные диагнозы: сепсис; инфекции мозга, аппарата дыхания или кардио-сосудистой системы, печени, желчных протоков, пищеварительного аппарата, кожи и мягких тканей, опорно-двигательного и репродуктивного аппарата; сыпные и паразитарные

болезни; болезни путешественников и иммигрантов и т.д.

Опытный врач может легко поставить диагноз эндемического заболевания в своем регионе. Врачу сложно поставить диагноз, если он встречается с новой клинической картиной и не может быстро уточнить все симптомы. (Со мной это случилось, когда я впервые встретил больного с инвазией *Strongiloides stercoralis*.) Существуют такие болезни, как малярия, которые показывают разную клиническую картину, что тоже может ввести в заблуждение опытного врача: я могу сказать, что хороший клиницист распознает редкие симптомы часто встречающихся в регионе болезней или распознает редкую болезнь в обычной клинической картине. Очень легко перечислить эти принципы, но сложно соблюдать в практике. Поэтому мы говорим, что хороший клиницист тот, кто ошибается меньше других.

Особенно характерна для инфекционных заболеваний мутация некоторых возбудителей, как, например, вируса гриппа, поскольку меняются условия окружающей среды в каждой стране.

Я начал свою деятельность инфекциониста в 1960-х гг. В это время отделение было переполнено заболевшими брюшным тифом. И мы, молодые врачи, быстро распознавали типичную клиническую картину, ставили диагноз, назначали анализы и лечение. В 1970-х гг. отделения были полны больными с вирусными гепатитами, что было связано с ухудшением социального положения, употреблением наркотиков внутривенно и ростом сексуальной свободы среди населения, особенно среди молодежи. Иными словами, мы рассматриваем возникновение и распространение болезней в связи с социальным поведением. В 1980-х гг. был всплеск заболеваемости ВИЧ-инфекцией, что являлось типичным примером связи образа жизни и распространения инфекции.

Наряду с перечисленными инфекциями, наблюдались и другие инфекционные болезни: менингит, пневмония, сепсис, сальмонеллез, корь и т.д. Конечно, следует принять во внимание влия-

ние различных прививок на население в целом и на такие ограниченные популяции, как военноружающие, которым делаются прививки против менингококков и других возбудителей.

С изменением эпидемиологической ситуации в стране было связано и изменение числа коек для инфекционных больных в университетском госпитале, где я работал. В начале 1950-х гг. было 400 коек, сейчас — 50. Исчезли многие нозологические формы: брюшной тиф и бруцеллез, снизились — гепатит В, корь и т.д. Возрастали другие, привезенные инфекции, такие как амебиаз, который я встретил впервые 30 лет назад, и появлялись новые проблемы — инфекции после трансплантации, хирургических операций, химиотерапии, госпитальные инфекции и т.д.

Можно подумать, что снижение количества коек уменьшило работу инфекциониста. Но это не так. Раньше у нас работа была довольно однообразна, к примеру, осматривали десять и более больных с брюшным тифом, а сегодня каждый больной, например со СПИД или инфекцией после трансплантации костного мозга, представляет большую проблему для диагностики и лечения.

Сегодня, как и раньше, инфекционные болезни имеют характерные связи с возбудителями. Поэтому мы можем установить этиологию болезни, правильно используя бактериологический, вирусологический, паразитологический и иммунологический анализы. Установить этиологию означает правильно выбрать этиотропную терапию.

Предшествующее поколение было свидетелем чуда терапии антибиотиками. Мне удалось говорить с коллегой, который впервые использовал пенициллин в 1944 г., полученный от американских военных врачей, для лечения менингококкового менингита у ребенка. Этот коллега вместе с другим оставался всю ночь рядом с больным ребенком и по прошествии многих лет со слезами на глазах говорил мне: «Мы видели чудо. Жизненная энергия вернулась в маленькое страдающее тело. На следующее утро ребенок попросил молока. Мать смотрела на нас с волнением и недоверием, казалось, что она не верила своим глазам».

Использование пенициллина немедленно вызвало резистентность к антибиотикам. И после каждой победы химиоантибиотикотерапии при обнаружении новых молекул возникали проблемы резистентности и мы иногда испытывали горькие поражения.

Наше поколение пережило горький опыт пандемии ВИЧ-инфекции. Когда человек покорил космос и в медицине мы гордились новыми успехами в диагностике и терапии многих патологий, новая инфекция подчеркнула ограниченность наших сил и средств медицины.

Мы, инфекционисты, принимали в наших клиниках и больницах больных СПИДом, помогали им

с любовью, дали им ту поддержку и сострадание, в которых им отказало общество. Очевидно, это было вызвано предрассудками, чувством страха, тревоги, обиды и даже осуждением. Мы дали больным уверенность, что они не одиноки, что не остались без помощи и что мы вместе с ними переживали их тяжелое положение. Наше поколение видело противоретровирусные лекарства. Благодаря капиталовложениям крупных фирм мы сейчас используем новые лекарства, с новыми проблемами и осложнениями и, одновременно, с большими преимуществами. Сегодня больные потеряли большинство отличительных признаков болезни и ведут нормальную жизнь на протяжении многих лет. Уместно подчеркнуть, что на съездах мы часто слышим постоянную ошибку, когда докладчики говорят о резистентности вместо нечувствительности к противоретровирусным препаратам. На самом деле надо точно понимать, что нечувствительные мутации вируса могут возникать как до, во время, так и после специфической терапии. Это значит, что деятельность репликации внутри клетки увеличивает нечувствительную мутацию, вот почему репликация не чувствует наличие лекарства и не выполняет никакой резистентности в собственном смысле слова.

Аналогичная ситуация наблюдалась с гепатитами В и С.

Следует подчеркнуть и учесть, что ВИЧ-инфекция и другие инфекции имеют равное социальное значение и должны лечиться в инфекционных клиниках, где больным будут произведены правильная диагностика и они получат этиотропные лекарства.

Инфекционисты должны иметь широкое образование, т.к. клинические картины для разных органов и аппаратов могут отличаться. Клиницист-инфекционист использует точную методологию, применяя:

- внимательное эпидемиологическое исследование,
- аккуратный анамнез,
- тщательное медицинское обследование,
- продуманный выбор анализов,
- продуманное использование инструментальных исследований,
- критическую оценку анализов и инструментальных исследований,
- откровенную консультацию со специалистами по другим дисциплинам,
- точную индивидуализацию этиотропной терапии.

Уже в 1976 г. я установил некоторые основные принципы терапии инфекционных заболеваний:

- выбор этиотропного лечения: одно лекарство или ассоциация,
- уточнение доз и продолжительности лечения,
- точная оценка результатов,
- предупреждение побочных эффектов,

— предупреждение резистентности к антибиотикам.

Эти принципы актуальны и сегодня. Их надо расширить и адаптировать к современным лекарствам против вирусов, грибов и паразитов, поскольку инфекционист компетентен выписывать разные этиотропные препараты. В Италии инфекционисты имеют монополию прописывать все лекарства против инфекций, включая средства, не включенные в списки Министерства здравоохранения, т.к. врач-инфекционист может затребовать иностранные лекарства. Для этих целей инфекционисты часто используют аптеку Ватикана, которая может быстро получить лекарство из любой страны мира. В Италии инфекционисты принимают участие в работе комитетов по контролю за чувствительностью и резистентностью к этиотропным лекарствам и по контролю госпитальных инфекций. Необходимо изучать современные важные аспекты эпидемиологии и терапии, поскольку через клиники, поликлиники, амбулатории резистентные штаммы могут распространяться среди населения.

Все это вместе показывает, как важно дать молодым специалистам оптимальное образование. Специализация в Европе продолжается 5 лет. Первые два года выпускник проходит специализацию в различных областях медицины: общая медицина, кардиология, ревматология, гастроэнтерология и т. д. Затем три года специализируется в инфекционных заболеваниях в отделениях поликлиник, амбулаторий и со старшими коллегами принимает участие в консультациях в других отделениях. Одновременно выпускник слушает лекции, принимает участие в научных семинарах по разным дисциплинам.

Большой ошибкой будет, если молодой врач работает только в одной структуре, копируя каждый день трансаминазы или число лимфоцитов, или осматривая одну патологию (например, половые инфекции).

Улучшение окружающей среды и социального положения в Италии изменили эпидемиологию разных болезней. Надо отметить плодотворное влияние обязательных прививок против полиомиелита, столбняка, дифтерии, коклюша, гепатита В и рекомендованных прививок против пневмококков, менингококков, кори, паротита, краснухи, гемофильной палочки, ветряной оспы. В Италии работают разные региональные календари прививок.

Помощь инфекционным больным предоставляется на всей территории Италии. У нас насчитывается 30 университетских клиник и более 100 больниц. Каждая структура имеет отделения, поликли-

ники и амбулатории, количество которых зависит от местных патологий. Только сифилисом традиционно занимаются дерматологи.

Один пример: только одна кафедра инфекционных болезней, работающая в структуре, которая насчитывает 1500 коек, имеет отделение на 30 коек, поликлинику, амбулатории для ВИЧ, вирусных гепатитов, половых инфекций, инфекций иммигрантов и разных других инфекций. Очень важным является подразделение для оказания консультативной помощи, его работу координирует профессор, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней. Каждый год проводится около 1500 официальных консультаций и тысячи консультаций по телефону и т.д.

Ситуация с инфекционными болезнями в Италии отличается от других стран, современное эпидемиологическое положение в которых напоминает Италию 50 лет назад. Следует отметить, что в этих странах организованы современные хирургические, онкологические, онкогематологические, трансплантационные и другие структуры, а поэтому существуют и современные проблемы инфекционных заболеваний. Если консультацию оказывает традиционный инфекционист без современной компетенции, неизбежно, что другие специалисты сами вынуждены заниматься проблемами инфекций по своей специализации. Некоторые инфекционисты поощряют эту ситуацию, т.к. у них достаточно работы и с традиционными болезнями, и для занятий эпидемиологией. Это снижает полноту и важность инфекционных заболеваний как дисциплины. Каждый инфекционист должен заниматься всеми проблемами инфекционных болезней, поскольку он должен сохранить и расширить дисциплину и сохранить место работы для молодых врачей.

Мы видели в Италии похожие проблемы. Эпидемия ВИЧ-инфекции в некоторых городах вызвала ситуацию, когда в больницах и клиниках размещали только больных СПИДом. А когда современные лекарства снизили число больных в стационарах, эти структуры захотели принимать больных от других специалистов, которые им отказали (кардиолог хотел лечить эндокардит, пульмонолог — пневмонии, гастроэнтеролог — гепатиты и т.д.).

В заключении хочу еще раз повторить то, что было сказано в начале: инфекционные болезни как дисциплина занимаются изучением динамических связей между человеком и инфекцией на протяжении всей его жизни и инфекционист отвечает за постановку диагноза, лечение и предупреждение всех инфекций каждого органа и системы.

Автор:

Франко де Роза — заведующий кафедрой инфекционных болезней 1-го Римского медицинского университета Ла Сапиенза (Италия), действительный иностранный член РАМН, профессор.

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА М.Н. АЛЕКСЕЕВОЙ

14.10.2010 г. ушла из жизни Марфа Николаевна Алексеева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института Северо-Восточного федерального университета, главный внештатный инфекционист МЗ РС (Я), почетный работник высшего профессионального образования, отличник здравоохранения Российской Федерации, заслуженный деятель науки Республики Саха (Якутия).

Марфа Николаевна Алексеева закончила с отличием медико-лечебный факультет ЯГУ в 1969 г., затем прошла клиническую ординатуру кафедры терапии медико-лечебного факультета ЯГУ. В 1975 г. в Москве во II Московском Ордена Ленина медицинском институте им. Н.И. Пирогова она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клиническая оценка проявлений аллергии при острой дизентерии и их диагностическая значимость». В 2003 г. в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования М.Н. Алексеева защитила докторскую диссертацию на тему «Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)», научным руководителем ее работы являлась заслуженный деятель науки, главный инфекционист Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, профессор Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук Аза Гасановна Рахманова.

Вся научная, педагогическая и лечебная деятельность Марфы Николаевны были связаны с Якутским государственным университетом, ныне Северо-Восточным федеральным университетом имени М.К. Аммосова. С 1997 г. Марфа Николаевна возглавляла курс инфекционных болезней с эпидемиологией при институте и впоследствии по инициативе и при участии профессора М.Н. Алексеевой была открыта первая в республике кафедра инфекционных болезней (2005).

За 36 лет работы в медицинском институте Якутского госуниверситета она внесла большой вклад в подготовку врачебных кадров республики, была членом Гепатологического форума, являющегося Советом ведущих гепатологов России, научным руководителем инфекционного отделения Якутской городской клинической больницы, оказывала консультативную помощь лечебным учреждениям республики.



М.Н. Алексеева имеет более 150 научных публикаций, основным направлением ее научной деятельности являлось изучение распространенности хронических вирусных заболеваний печени, проведение этиологической расшифровки гепатотропных вирусов, циркулирующих в РС (Я) с определением количества и генотипов, что позволило эффективно подбирать противовирусную терапию. В период работы Марфы Николаевны как главного внештатного инфекциониста Министерства здравоохранения РС (Я) были внедрены: качественная диагностика с применением новейших достижений медицины (определение иммунного статуса, генотипирование, качественное и количественное определение вируса), грамотно проводимая вакцинопрофилактика гепатитов А и В, создание единого популяционного регистра «Хронические гепатиты в масштабах РС (Я)», лечение хронических гепатитов с применением современных противовирусных препаратов с целью эрадикации возбудителя, а также оказание специализированной помощи больным с хроническим гепатитом в цирротической стадии. Применение новых противовирусных препаратов позволило значительно улучшить качество проводимой тера-

пии и снизить число заболеваний циррозом и первичным раком печени.

Марфа Николаевна трудилась в первую очередь для населения республики и большое внимание уделяла молодым, поддерживала их. Под ее руководством защищены 5 кандидатских диссертаций, в которых были охарактеризованы: клинко-эпидемиологические особенности гепатита В в республике и его течение у беременных, описаны парентеральные гепатиты на примере Южной Якутии и оценена роль парентеральных вирусных гепатитов в канцерогенезе гепатоклеточной карциномы. На основании этих научных исследований разработаны методические указания для студентов и слушателей института последипломного образования, комплексные программы по борьбе с вирусными гепатитами (Якутск, Нерюнгри), результаты работы внедрены в практическую деятельность отделения вирусных гепатитов, роддома Якутской городской клинической больницы, Якутского республиканского онкологического диспансера и районных больниц республики. За последние 6 лет под руководством М.Н. Алексеевой прошли обучение в клинической ординатуре 15 человек, в интернатуре повысило свою квалификацию более 18 врачей-инфекционистов, которые в настоящее время успешно работают в г. Якутске и в 10 улусах республики. Не одно десятилетие работает Студенческое научное общество «Инфекционист», и как руководитель кружка профессор М.Н. Алексеева была удостоена награды ЯГУ «Лучший научный руководитель» (2005). Кружковцы ежегодно выступали на студенческих конференциях с докладами, занимали призовые места и приглашались на научные конференции в центральные города (Москва, Новосибирск, Абакан, Красноярск и др.), трое молодых исследователей стали призерами ежегодных Лаврентьевских чтений, проводимых в Якутии.

Коллективом кафедры инфекционных болезней были выиграны гранты в конкурсе проектов по выполнению прикладных НИОКР РС (Я) по темам: «Лечение хронического вирусного гепатита В» (2003); «Изучение эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов В и С, внепеченочных поражений печени в условиях Крайнего Севера» (2004); «Парентеральные вирусные гепатиты В, С и D: диагностика и лечение» (2005); грант фонда Сороса «Профилактика вирусных гепатитов в РС (Я)» (1999); гранты Президента РС (Я) «Вирусный гепатит В в Якутии: вопросы клиники, эпидемиологии и лечения» (2004) и «Клинко-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита А в РС (Я)» (2005); грант Открытого общества по инфекционным болезням (США, 2004).

М.Н. Алексеева организовала исследовательскую работу по 3 международным протоколам

совместно с компаниями «Хоффманн Ля Рош» (Швейцария), «БристолМайерсСквибб» (США) и «Шеринг Плау» (США) по лечению хронических вирусных гепатитов В и С.

Впервые в республике по инициативе профессора М.Н. Алексеевой с 2002 г. проведены республиканские гепатошколы с приглашением ведущих профессоров Москвы, Санкт-Петербурга и Новосибирска для врачей инфекционистов, гастроэнтерологов, педиатров и терапевтов. Мастер-классы ведущих российских ученых сыграли большую роль как в совершенствовании качества медицинского обслуживания населения, так и в развитии научных исследований в области гепатологии.

Также в 1995 г. была создана школа для пациентов «Вирусные гепатиты», обеспечивающая повышение осведомленности людей о заболеваниях печени, способствующая получению знаний о здоровье и болезнях, что имеет важное значение для профилактики актуальных для республики инфекций. В 1999 г. программа школы «Профилактика вирусных гепатитов в Республике Саха (Якутия)» по итогам конкурса «Здоровье народов России» была утверждена и выполнялась в качестве гранта, проводимого фондом Сороса.

М.Н. Алексеева являлась известным в России и за рубежом ученым, педагогом и врачом, вела большую научно-исследовательскую, учебно-методическую и клиническую работу. В течение многих лет велась совместная работа с НИИ и кафедрами ведущих учебных заведений Российской Федерации: ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва) (акад. В.И. Покровский); кафедрой инфекционных болезней СПб МАПО (акад. РАМН Ю.В. Лобзин), СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (проф. А.Г. Рахманова); НИИ полиомиелита и других вирусных инфекций (Москва, акад. РАЕН М.И. Михайлов); вирусологической лабораторией НИИ вирусологии им. Ивановского (Москва, акад. РАМН И.В. Шахгильдян); Российским государственным медицинским университетом (проф. И.Г. Никитин, проф. Э.П. Яковенко); институтом Пастера (Санкт-Петербург) (проф. С.Л. Мукомолов), Московской медицинской академией (акад. РАМН Н.А. Мухин, проф. Т.Н. Лопаткина). Также благодаря активной деятельности М.Н. Алексеевой медицинский институт сотрудничает с центром «Авиценна» (Париж, проф. П. Дени) и с Центром по борьбе с инфекционными заболеваниями (Анкоридж, США, проф. Д. Паркинсон).

Любовь к жизни и умение дарить свое тепло всем, кто как-то соприкасался с ней, будь это студенты, аспиранты, коллеги, пациенты, была отличительной чертой М.Н. Алексеевой. То же касалось и дел, которые она выполняла. С особым трепетом она относилась к организуемым ею гепатологическим школам республики, которые сегод-

ня ассоциируются исключительно с именем Марфы Николаевны. Ей всегда хватало времени и сил на всестороннюю помощь и поддержку всех, кто к ней обращался.

Сама она была благодарной ученицей, всегда восторгалась своими учителями, наставниками. При самой горячей поддержке Марфы Николаевны, ее инициативе, инфекционному отделению

Якутской городской клинической больницы было присвоено имя основателя курса инфекционных болезней медико-лечебного факультета, кандидата медицинских наук, доцента, заслуженного врача республики Л.Е. Гриненко, открыта мемориальная доска.

Светлый образ профессора М.Н. Алексеевой навсегда останется в сердцах и нашей памяти!

Редакционная коллегия и редакционный совет «Журнала инфектологии» выражают свои глубочайшие соболезнования родным и близким профессора Марфы Николаевны Алексеевой.

*Подготовили П.Г. Петрова, С.С. Слепцова
(Северо-Восточный федеральный университет
имени М.К. Аммосова)*

ХРОНИКА

15 марта 2011 г. в Санкт-Петербурге в Научно-исследовательском институте детских инфекций состоялась **XXXIII Итоговая научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2011»**, на которой были представлены результаты научной деятельности ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства» (ФГУ «НИИДИ ФМБА России») за прошедший год. Конференция прошла под председательством директора ФГУ «НИИДИ ФМБА России», заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН, профессора Ю.В. Лобзина и заместителя директора по научной работе профессора Н.В. Скрипченко. В ходе научного заседания были заслушаны и обсуждены 25 докладов, посвященных современным нозологическим формам и распространенности инфекционных заболеваний у детей; современной терапевтической тактике и реабилитации, противоэпидемическим мероприятиям, актуальным проблемам эффективности и безопасности вакцинации в современных условиях.

На конференции были показаны основные принципы фармакоэкономического анализа при инфекционной патологии, включающие базирование на результатах клинических испытаний и мета-анализов, прозрачности и воспроизводимости. Представлена концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г., где основополагающим моментом является рост доли государственных расходов на здравоохранение в 1,5 раза (до 5,5% ВВП), что, впрочем, не сопоставимо с долей расходов на здравоохранение стран Западной Европы (11%) и США (17%).

Значимая часть докладов была посвящена обоснованию и совершенствованию методов этиологической диагностики инфекционных заболеваний. Отмечалось, что включение молекулярных методов диагностики и основных критериев нарушений системы гемостаза в алгоритм обследования перспективно в целях коррекции терапии и улучшения результатов лечения. Представлена результативность использования иммуноцитохимии как малоинвазивного современного метода морфологической диагностики опухолевых и неопухолевых заболеваний инфекционной природы. Обосновано преимущество метода хемилуминисцентного анализа перед другими серологическими

методами вследствие его большей информативности при проведении диагностики гепатита С.

Показана роль герпетической и цитомегаловирусной инфекций в этиологии мультикистозной энцефаломалации у детей. Раскрыты морфологические и нейросонографические особенности данного поражения головного мозга, значимые с точки зрения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями центральной нервной системы.

Результаты оценки риска врожденных инфекций и их диагностики на ранних сроках беременности, включающие клинические, этиологические, патоморфологические, биохимические и инструментальные методы исследования и показавшие при первичном обследовании наличие угрозы развития врожденных инфекций у 95% беременных, подтверждают необходимость совершенствования стандарта обследования беременных и показывают обоснованность интереса инфекционистов к данной проблеме.

В связи с тем, что используемые методы проведения этиологической диагностики агентов сочетанных инфекций (ПЦР, ИФА) имеют ряд недостатков (гипердиагностичность, трудоемкость, нерентабельность, невозможность установления сочетанной формы инфекционного процесса) практическому здравоохранению было предложено использование патентно защищенного экспресс-метода диагностики микст-инфекции, позволяющего оперативно осуществлять одновременное определение цистных форм кишечных простейших, лямблий, сальмонелл.

В сообщении об этиологических особенностях пневмоний, осложняющих течение острых респираторных вирусных инфекций, рассматривались причины, препятствующие установлению этиологического диагноза, и наиболее частые ошибки, влияющие на эффективность диагностики. Было подчеркнуто, что данная проблема должна решаться путем интегральной оценки результатов цитобактериоскопического и количественного исследования и изучением морфофункционального состояния биоматериала. Представленный к рассмотрению диагностический алгоритм позволяет учитывать вовлечение ранее не диагностируемых этиологически значимых микроорганизмов, значение возбудителей врожденных инфекций, доминирование смешанных форм заболевания.

Значимое место на конференции было уделено проблеме критических состояний при инфекцион-

ных заболеваниях у детей. Были представлены ведущие патологические синдромы, определяющие тяжесть заболевания вне зависимости от нозологии, возрастная и этиологическая структура больных, приведены данные анализа летальных исходов с показателями «истинной» и «фактической» летальности. Отмечено, что 85% от общего числа больных с данными состояниями составили больные с нейроинфекционными заболеваниями. Характеристика системного и интратекального воспаления при критических состояниях у нейроинфекционных больных показала диагностическую значимость проведения клинко-биохимического сопоставления коэффициентов проницаемости белков острой фазы в качестве определения дополнительных диагностических и прогностических критериев. Обращалось внимание на то, что у 12% детей, длительно находящихся в критическом состоянии, развивается полинейропатия критического состояния (ПНПкс), электромиографическая картина которой представлена сохранностью скоростей проведения импульса по нервным волокнам и снижением амплитуд мышечных ответов и сенсорных потенциалов. Тяжесть поражения и дальнейший прогноз течения ПНПкс зависят от развития аксонопатии. Для скрининговой диагностики ПНПкс рекомендуется ограничивать исследование невралной возбудимости наиболее часто страдающими большеберцовым и икроножным нервами.

Вниманию практического здравоохранения накануне наступления эпидемического сезона клещевых инфекций был представлен алгоритм диагностики иксодового клещевого боррелиоза. Отмечено, что в клинической картине заболевания могут доминировать: поражение респираторного тракта и ЛОР-органов с выраженными синдромами острого фарингита, тонзиллита, регионального лимфоаденита; гепатолиенальный синдром; общемозговая симптоматика с судорожным и менингеальным синдромами на фоне фебрильной лихорадки. Полиморфизм клинических проявлений, обусловленный полиорганностью поражения *Borrelia burgdorferi*, подтверждает необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики у всех пациентов, поступающих с подозрением на инфекцию, передающуюся клещами.

При представлении клинко-этиологической характеристики детей, поступающих в инфекционный стационар, отмечено, что в детском возрасте инфекционное заболевание в 2% случаев манифестирует судорожным синдромом, характеризующимся гетерогенностью. Его тяжесть определяется особенностями как преморбидного фона, так и течения инфекционного процесса. Тактика ведения таких пациентов основывается на учете особенностей клинических проявлений и выра-

женности дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга.

Большой интерес вызвало сообщение о проведении в Российской Федерации многоцентрового международного клинического исследования по изучению эпидемиологии и возможностей профилактики тяжелой респираторно-синтициальной (РС) вирусной инфекции в детском возрасте. Представлены сведения по современным подходам к этиологической диагностике, основным клинко-эпидемиологическим особенностям, принципам медикаментозного лечения и профилактики РС-инфекции; литературные данные и данные собственных исследований по результатам клинических испытаний по профилактической эффективности, переносимости и безопасности рекомбинантного иммуноглобулинового препарата против РС-вируса — Синагиса (Паливизумаба).

В выступлениях приведены доказательства того, что среди этиологических факторов рецидивирующего обструктивного поражения бронхов у часто и длительно болеющих детей, наряду с атопией и РС-вирусной инфекцией, следует рассматривать ассоциации герпесвирусов, что обуславливает целесообразность комплексного этиологического обследования детей для последующей коррекции терапии.

На конференции был сделан акцент на совершенствовании диагностики и терапии хронических инфекционных заболеваний. Предложенный способ определения степени тяжести хронического инфекционного мононуклеоза у детей позволяет стандартизировать его диагностику и оптимизировать лечение. Разработаны статистически достоверные информативные формулы линейно-классификационных функций, в которые включены показатели, наиболее значимые для оценки тяжести хронической ВЭБ и ЦМВ инфекции.

В разделе «Кишечная инфекция» освещены современные особенности течения бактериальных и вирусных диарей в детском возрасте, представлены этиологическая, поло-возрастная и сезонная структуры кишечных инфекций, отражены особенности клинических проявлений, дана первичная оценка показателей эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа при кишечных инфекциях различной этиологии.

В структуре диарейных заболеваний у детей Санкт-Петербурга за период 2009–2011 гг. отмечен рост вирусных диарей (преимущественно ротавирусной инфекции), что связано, в первую очередь, с внедрением современных методов диагностики. Особенности течения бактериальных кишечных инфекций у детей представлены преобладанием эшерихиозов, повышением процента выделения кампилобактера, сопоставимого с частотой обнаружения сальмонелл и эшерихий.

Представлены результаты обобщенного анализа осложнений инфекционных диарей у детей, госпитализированных в клинику института. Обоснована значимость мероприятий, направленных на предупреждение и лечение токсических состояний в острый период заболевания. Предложены рациональные подходы к проведению этиотропной терапии с учетом механизмов диареи, природы возбудителя и тяжести заболевания.

Показан анализ частоты и целесообразности назначения антибактериальной терапии, неблагоприятные последствия её нерационального назначения, проблемы повторного бактериовыделения и антибиотикорезистентности.

Профессиональный интерес у специалистов вызвал доклад о болезни Кавасаки вследствие ее возросшей распространенности и полиморфизма клинических синдромов. В сообщении рассмотрена эпидемиология заболевания, данные, свидетельствующие как об инфекционном генезе болезни, так и способные подвергнуть сомнению это предположение. Рассматривалась этиологическая роль некоторых возбудителей, патогенез и патоморфология болезни. Стадийность клинической картины болезни продемонстрирована на разборе клинического случая, где показаны диагностические лабораторные и клинические критерии болезни Кавасаки, внесердечные и кардиоваскулярные осложнения, критерии дифференциальной диагностики. Обосновано применение внутривенных иммуноглобулинов как препаратов выбора в проведении терапии болезни Кавасаки, рассмотрена эффективность применения глюкокортикоидов.

Согласно показанным результатам исследований, особенности течения и исходов неонатальных гепатитов С включают преобладание у подавляющего числа детей (84%) первично-хронического течения без признаков фиброза печени. У 25% детей с гепатитом CMV-этиологии при тяжелом течении холестатического варианта гепатита формируется выраженный печеночный фиброз. Сочетанное течение HCV с ДНК-вирусной инфекцией знаменуется более выраженным цитолизом клеток печени.

Теме «Вакцинопрофилактика» был посвящен ряд докладов по проблеме безопасности вакцинопрофилактики и предупреждению заболеваемости отдельными инфекциями. Актуальность

вакцинации детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции обусловлена высокой распространенностью туберкулеза в Российской Федерации и отсутствием с 1991 г. тенденции к снижению заболеваемости. Отмечено, что больные туберкулезом дети являются группой риска по поддержанию в популяции условий для циркуляции возбудителей управляемых инфекций. Они достоверно чаще являются серонегативными, что, вероятно, связано с отсутствием своевременной ревакцинации и с длительной терапией противотуберкулезными препаратами. В сообщении приведено иммунологическое подтверждение безопасности введения тубинфицированным детям живых и инактивированных вакцин, не усугубляющих течение основного заболевания.

Было показано, что в структуре тяжелой ЛОР-патологии у детей заболевания, обусловленные пневмококками, составляют в разных возрастных группах до 87,4%. Носительство пневмококка среди детей закрытых детских коллективов достигает 50,7%. Поэтому в связи с высокой социальной значимостью как пневмококковой, так и коклюшной инфекции в патологии детского возраста остро встает вопрос о необходимости, эффективности и безопасности вакцинации пневмококковыми и коклюшными вакцинами. Использование рассматриваемой пневмококковой вакцины «Превенар» в сочетании с другими вакцинами календаря прививок не влияет на безопасность иммунизации и является крайне действенным.

При проведении сравнительной характеристики коклюшных вакцин были представлены результаты по их безопасности (частоте поствакцинальных осложнений и структуре интеркуррентных заболеваний), реактогенности (клиническим проявлениям вакцинального процесса) и иммуногенности (титрам дифтерийных и коклюшных антител). Показано, что бесклеточные вакцины менее реактогенны, чем цельноклеточные при идентичности их иммуногенности и безопасности.

При заключительном обсуждении и подведении итогов конференции отмечена приоритетность представленных результатов научных исследований, проводимых в ФГУ «НИИДИ ФМБА России», их практическая значимость, на что указывает их социальная и экономическая эффективность.

Подготовила Л.Н. Степанова

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует теоретические обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, сведения о защите диссертаций в профильных советах.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строками, со стандартными полями (слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на электронном носителе (CD-диск, дискета). Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов. Кроме того, все работы, за исключением оригинальных исследований, могут быть присланы по электронной почте на адрес: **gusevden-70@mail.ru**

2. Объем обзорных статей не должен превышать 30 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

3. На отдельной странице указываются фамилия, имя, отчество всех авторов, их место работы и должности, ученая степень, ученое звание, телефонный номер и E-mail.

4. В начале первой страницы по центру указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), название учреждения (й) и города (для иностранных авторов — также страны) **на русском и английском языках**.

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не более 250 слов каждая). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме

не должно содержать аббревиатур. В конце должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (не более 8)**. Далее следует текст статьи.

6. Текст статьи, в которой представляются оригинальные материалы, должен состоять из введения и выделяемых заголовками разделов: «**Цель исследования**», «**Материалы и методы**», «**Результаты и обсуждение**», «**Выводы**», «**Литература**». Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну.

7. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония).

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям,

электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицын, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицын. — М. : Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб. : Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов — СПб. : Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины : учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М. : Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Автореферат диссертации

Еременко, В.И. О центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб. : ВМедА, 1997. — 34 с.

Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. — СПб. : ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Со-

временные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». — М. : Наука, 2003. — С. 17–19.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1, гл. 2. — С. 124–169.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — №8(1332). — С. 5.

Фомин Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Статья из продолжающегося издания

Линденбрaten, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбрaten // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. — 1993. — Вып. 1. — С. 36–45.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опублик. 20.01.2006, БИ № 02.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

Справки по телефону: +7-901-375-15-19, факс: 8(812)234-96-91, e-mail: gusevden-70@mail.ru